



Continuation de solutions stationnaires et périodiques d'équations modélisant le couplage électrique entre cellules cardiaques autorythmiques et non autorythmiques

Mayer Landau

► To cite this version:

Mayer Landau. Continuation de solutions stationnaires et périodiques d'équations modélisant le couplage électrique entre cellules cardiaques autorythmiques et non autorythmiques. [Rapport de recherche] RR-0405, INRIA. 1985. inria-00076151

HAL Id: inria-00076151

<https://inria.hal.science/inria-00076151>

Submitted on 24 May 2006

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



CENTRE DE ROCQUENCOURT

Rapports de Recherche

N° 405

CONTINUATION DE SOLUTIONS STATIONNAIRES ET PÉRIODIQUES D'ÉQUATIONS MODÉLISANT LE COUPLAGE ÉLECTRIQUE ENTRE CELLULES CARDIAQUES AUTORYTHMIQUES ET NON AUTORYTHMIQUES

Mayer LANDAU

Mai 1985

Institut National
de Recherche
en Informatique
et en Automatique

Domaine de Voluceau
Rocquencourt
B.P. 105
78153 Le Chesnay Cedex
France
Tél. (3) 954 90 20

CONTINUATION DE SOLUTIONS STATIONNAIRES ET PERIODIQUES D'EQUATIONS
MODELISANT LE COUPLAGE ELECTRIQUE ENTRE
CELLULES CARDIAQUES AUTORYTHMIQUES ET NON AUTORYTHMIQUES

Mayer LANDAU

INRIA

Domaine de Voluceau
BP 105 - Rocquencourt
78153 Le Chesnay Cédex

RESUME

On étudie le comportement de cellules cardiaques autorythmiques (PM) et non autorythmiques (NPM) couplées, en fonction de la résistance de couplage et de la taille des cellules. Dans une première partie on adapte le modèle du aux cardiologues Van Capelle et Durrer à nos besoins numériques. Dans une deuxième partie on procède à une étude par simulation. Dans le cas où la cellule PM est de taille suffisante on montre ainsi l'existence de deux zones de comportement : entraînement de la cellule NPM ou oscillations sous liminaires à partir d'une résistance suffisamment grande. Dans le cas d'une cellule PM de taille réduite, il apparaît une troisième zone de comportement, à petite résistance, où l'ensemble des deux cellules a une solution stationnaire stable. Dans une troisième partie, on étudie plus systématiquement ces phénomènes à l'aide des techniques de continuation de solutions stationnaires et périodiques et de détection de point de bifurcation de Hopf. On montre en particulier, l'existence de recouvrement des zones de comportement mis en évidence dans la deuxième partie. Dans ces zones coexistent suivant la valeur de la résistance, une solution stationnaire et une solution périodique stable, ou deux solutions périodiques stables de petites et grandes amplitudes. On continue également en fonction de la résistance la période du système et les coordonnées du point de bifurcation de Hopf en fonction de la résistance et de la taille de la cellule PM.

ABSTRACT

We study the behaviour of pacemaker and non pacemaker coupled cardiac cells in function of the coupling resistance and of the cells scale. In a first part we adapt the model of the Cardiologists Van Can Cappelle and Durrer to our numerical needs. In a second part we simulate the system. In the case of an enough large parameter cell, we show the existence of two kinds of behaviour : periodic activity of the non pacemaker cell or subliminar oscillations when the coupling resistance is enough large. When the pacemaker cell has a reduced scale, we note a third kind of behaviour when the resistance is low, the whole system has a stable stationary state. In the third part we study systemetically these phenomena with the techniques of continuation of stationary and periodic solutions and of detection of Hopf bifurcation points. In particular we show the existence of an overlap for the values of the coupling resistance relatively to the kinds of behavior showed in the second part. In these overlapping area coexist a stationary and a periodic stable sate or two stable periodic states or large and low amplitude. We continue also in function of the resistance the period of the system, and the coordinates of the Hopf bifurcation point in function of the resistance and of the pacemaker cell scale.



INTRODUCTION

On se place dans le cadre de l'électrophysiologie cardiaque, c'est à dire dans le cadre de l'étude de l'évolution de la différence de potentiel entre intérieur et extérieur des diverses cellules qui composent le coeur.

Cette évolution du potentiel (appelée potentiel d'action) est due aux courants ioniques qui traversent la membrane des cellules à travers des "portes" dont le degré d'ouverture (perméabilité membranaire) varie lui-même en fonction du potentiel et du temps, on se réfèrera aux articles de E. Coraboeuf et de Noble [1,1₂] pour une synthèse des travaux en électrophysiologie cardiaque. Ce phénomène est modélisé par les biologistes

soit par des équations du type Mac Allister-Noble-Tsien [2] (héritières pour le coeur) des équations d'Hogkin-Huxley pour le nerf [3], ces équations non linéaires sont de la forme :

$$\frac{cdV}{dt} = \sum_{i=1}^N I_i (V, y_i, \dots, y_n) \quad (n \text{ de l'ordre de } 10)$$
$$\frac{dy_i(b)}{dt} = \frac{y_i^{\infty}(V) - y_i}{T_i(V)}$$

(c = capacité de la membrane, I_i = courant transmembranaire de l'ion $n^{\circ} = i$, fonction des perméabilités membranaires y_i dont l'évolution dépend de valeurs asymptotique $y_i^{\infty}(V)$ et de constante de temps $T_i(V)$, elle-même fonction du potentiel. Ce type d'équations a été étudiée notamment par J. Henry [4]

soit, plus récemment, par le modèle due aux cardiologues Hollandais Van Capelle et Dürer [5] qui ont donné du même phénomène un modèle plus simple et plus adaptable à différents types de cellules cardiaques, ces caractéristiques, le fait que les modèles de type MacAllister-Noble-Tsien sont souvent remis en question par l'ajout de nouveaux courants inoiques et la modification des anciens, enfin le fait qu'on s'intéresse plus aux couplages des cellules cardiaques que la génération des courants transmembranaires, nous ont fait choisir ce dernier type de modèle.

I - LE MODELE UTILISE

Il s'écrit

$$SCV = - S[y i_1(V) + (1-y)i_0(V)] + i_{ex}$$

$$T\dot{y} = y_{\infty}(V) - y$$

Les 2 variables d'état sont la d.d.p. transmembranaire V , et la variable d'activation y , rendant compte globalement de la perméabilité de la membrane aux différents types d'ions (et remplaçant tous les y_i).

S : représente la taille de la cellule

C : la capacité de la membrane

i_{ex} : est un courant externe venant des cellules adjacentes ou directement injecté à l'intérieur de la cellule par une microélectrode.

Le courant ionique transmembranaire entre $[.]$ est une moyenne pondérée par y des 2 courants $i_0(V)$ ($y = 0$) et $i_1(V)$ ($y = 1$). $y_{\infty}(V)$ représente la valeur asymptotique que rejoint l'activation avec une constante de temps T , pour une valeur fixée du potentiel.

En posant $f(V) = i_0(V) - i_1(V)$; $g(V) = i_1(V)$; $h(V) = y_{\infty}(V)$, on étudie ce modèle sous la forme :

$$V = C^{-1} [-f(V)(1-y) - g(V) + \frac{i_{ex}}{S}]$$

$$y = T^{-1} [h(V) - y]$$

où $f(V)$ s'écrit sous la forme (J.L. Van Capelle, Communication personnelle) d'une cubique entourée de deux parties linéaires :

$$V < VF1 \quad f(V) = QIF1 + AF1(V - VF1)$$

$$VF1 \leq V \leq VF2 \quad f(V) = QIT1 + A(V - VT1 - B)(V - VT1)^2$$

$$V > VF2 \quad f(V) = AF2 (V - VNA).$$

Les fonctions $g(V)$ et $h(V)$ sont linéaires par morceaux et de la forme :

$$\begin{aligned} V < VG1 & \quad g(V) = AG1 (V - VK) - SP12 \\ VG1 \leq V \leq VG2 & \quad g(V) = QIG1 + AG2 (V - VG1) - SP12 \\ V \geq VG2 & \quad g(V) = QIG2 + AG3 (V - VG2) - SP12 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} V < -VH & \quad h(V) = 0 \\ -VH \leq V \leq VH & \quad h(V) = \frac{V}{2VH} + 0.5 \\ V > VH & \quad h(V) = 1 \end{aligned}$$

On fourni ci-dessous un tableau donnant la valeur numérique des différentes constantes intervenant dans les fonctions f, g, h ; pour une cellule autorythmique (indice 1) ou une cellule non autorythmique (indice 2). Ces constantes ont été soit directement fourni par le biologiste, soit calculées à partir de ces dernières :

$f(V)$:

| | 1 | 2 |
|------|--------|-------|
| VF1 | -14.28 | -4.30 |
| QIF1 | -15.83 | 7.84 |
| VF2 | 60.24 | 43.75 |
| VT1 | -5 | 0 |
| QIT1 | -7 | 12 |
| VTOP | 50 | 40 |
| ITOP | -100 | -100 |
| VNA | 100 | 100 |

et

$$AF1 = 3A(VF1 - VT1)(VF1 - VTOP)$$

$$A = \frac{2(QIT1 - ITOP)}{(VTOP - VT1)^2} ; \quad B = \frac{3}{2} (VTOP - VT1)$$

$$AF2 = 3A(VF2 - VT1)(VF2 - VTOP).$$

$g(V)$:

| | 1 | 2 |
|------|-----|-----|
| VG1 | 0 | 0 |
| QIG1 | 2 | 5 |
| VG2 | 70 | 70 |
| QIG2 | 15 | 12 |
| VK | -10 | -10 |
| SP12 | -2 | 0 |
| I150 | 40 | 40 |

et

$$AG1 = \frac{QIG1}{VG1 - VT1} \quad AG2 = \frac{QIG2 - QIG1}{VG2 - VG1} \quad AG3 = \frac{I150 - QIG2}{150 - VG2}$$

et par $h(V)$: $VH(1) = VH(2) = 10$.

En fait, on obtient ainsi une fonction $f \in \mathcal{C}^1(\mathbb{R})$ et $g, h \in \mathcal{C}^0(\mathbb{R})$, pour mettre en oeuvre les méthodes de continuation de solutions stationnaires et périodiques dont nous parlerons plus loin, il nous faut une régularité $\mathcal{C}^2(\mathbb{R})$ des fonctions f, g, h .

Nous avons obtenu cette régularité, en remplaçant les fonctions concernées dans un intervalle $[S-\epsilon, S+2]$ autour de leurs point de manque de régularité ($VF1$, $VF2$ pour f , $VG1$, $VG2$ pour g et $-VH$, $+VH$ pour h) par une fonction spline de degré 5.

Ce qui donne pour f_r , régularisée de f :

$$\begin{aligned} \text{par } V \in [VF1-\epsilon, VF1+\epsilon] \quad f_r^k(V) &= \sum_{i=0}^5 a_i^k (V - VF1(k))^i + QIF1(k) \\ V \in [VF2-\epsilon, VF2+\epsilon] \quad f_r^k(V) &= \sum_{i=0}^5 b_i^k (V - VF2(k))^i + AF2(k)(VF2(k) - VNA(k)) \end{aligned}$$

avec $k = 1, 2$.

| k | 1 | 2 |
|----------------|------------------------|------------------------|
| a ₀ | -6.44 10 ⁻⁷ | -4.35 10 ⁻⁷ |
| a ₁ | 2 | 1.99 |
| a ₂ | -6.16 10 ⁻² | -0.13 |
| a ₃ | -0.46 | -0.95 |
| a ₄ | 2.09 10 ⁻³ | 6.56 10 ⁻³ |
| a ₅ | 7.69 | 15.94 |
| b ₀ | 1.91 10 ⁻⁶ | -6.17 10 ⁻⁶ |
| b ₁ | 2.24 | 1.72 |
| b ₂ | 0.06 | 0.12 |
| b ₃ | -0.47 | -0.94 |
| b ₄ | -2.10 10 ⁻³ | -6.56 10 ⁻³ |
| b ₅ | 7.84 | 15.82 |

Pour la régularisée g_r de g :

$$V \in [VG1-\epsilon, VG1+\epsilon] \quad g_r^k(V) = \sum_{i=0}^5 c_i^k (V - VG1(k))^i + (QIG1(k) - SP12(k))$$

$$V \in [VG2-\epsilon, VG2+\epsilon] \quad g_r^K(V) = \sum_{i=0}^5 d_i^K (V - VG2)^i + (QIG2(k) - SP12(k)) \quad k=1,2$$

$$\text{où } c_3^k = c_5^k = 0 \quad \text{et} \quad d_3^k = d_5^k = 0 \quad (K = 1,2).$$

| | 1 | 2 |
|----------------|------------------------|------------------------|
| c ₀ | -2.68 10 ⁻⁴ | -7.50 10 ⁻³ |
| c ₁ | 0.19 | 0.3 |
| c ₂ | -5.36 10 ⁻² | -1.5 |
| c ₄ | 0.89 | 25 |
| d ₀ | 2.38 10 ⁻³ | 4.69 10 ⁻³ |
| d ₁ | 0.25 | 0.22 |
| d ₂ | 0.47 | 0.94 |
| d ₃ | 0 | 0 |
| d ₄ | -7.92 | -15.62 |
| d ₅ | 0 | 0 |

Pour la régularisée de h_r de h :

$$V \in [-VH-\epsilon, -VH+\epsilon] \quad h_r^k(V) = \sum_{i=0}^5 e_i^k (V + VH(k))^i$$

$$V \in [VH-\epsilon, VH+\epsilon] \quad h_r^k(V) = \sum_{i=0}^5 (-1)^{i+1} e_i^k (V - VH(k))^i + 1$$

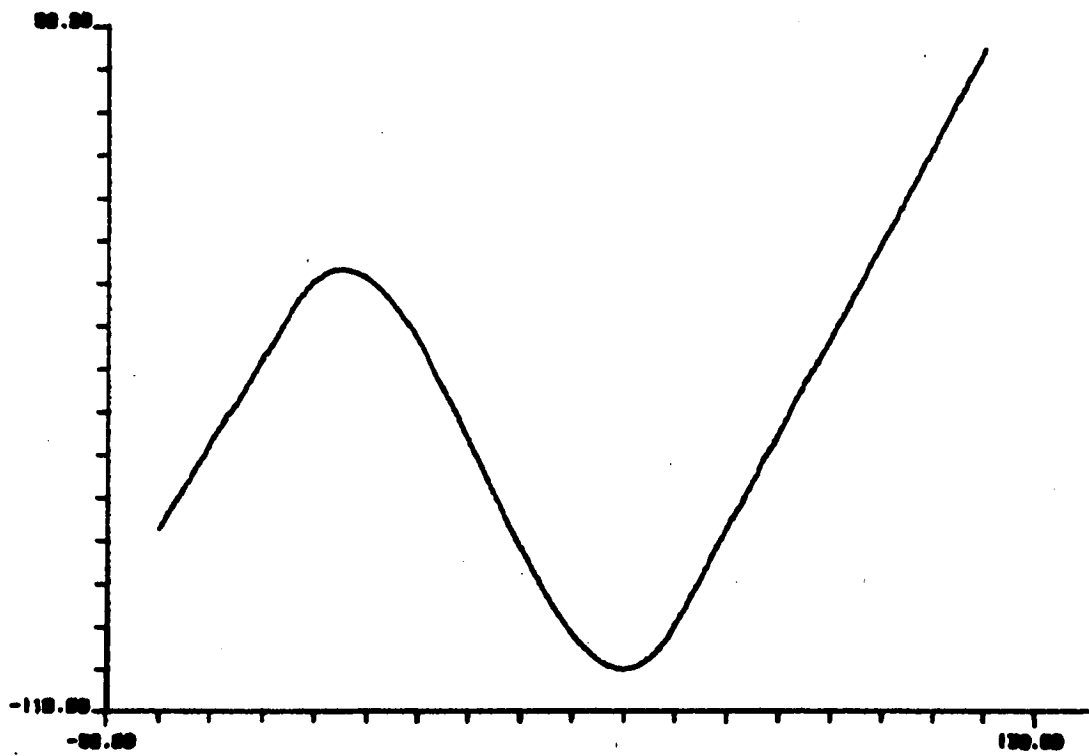
avec $e_5^k = e_3^k = 0$ et
($k = 1, 2$)

| | 1 | 2 |
|-------|----------------------|---|
| e_0 | $9.37 \cdot 10^{-4}$ | " |
| e_1 | $2.50 \cdot 10^{-2}$ | " |
| e_2 | 0.19 | " |
| e_4 | -3.12 | " |

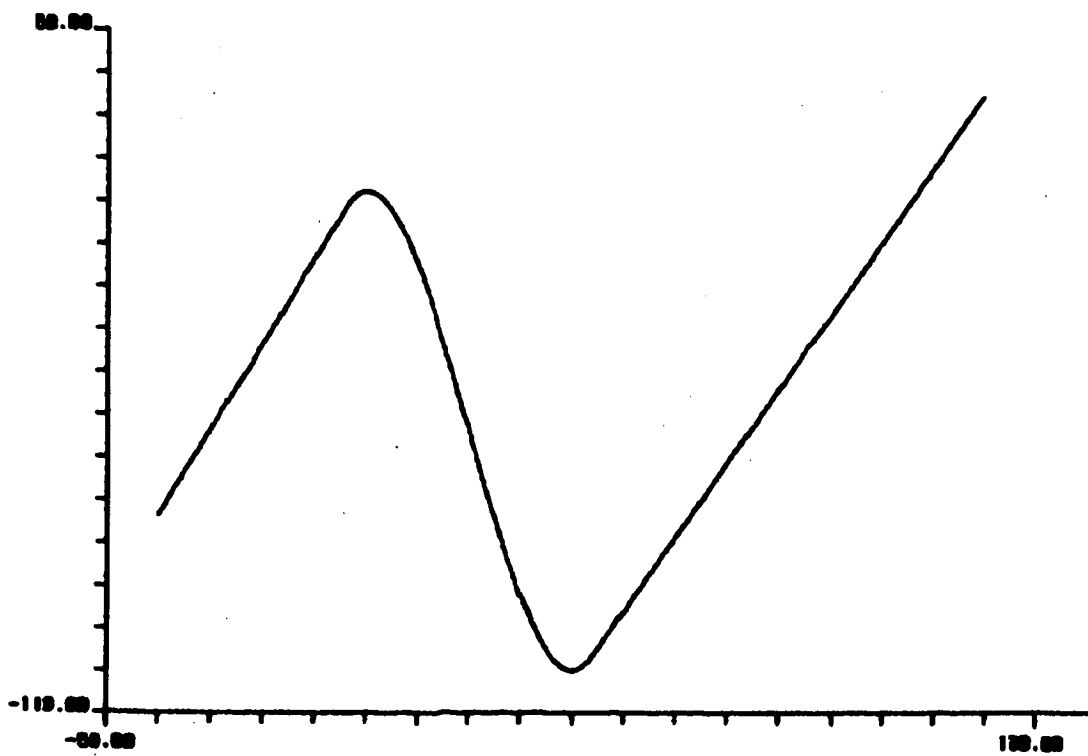
En résolvant numériquement les équations non linéaires associées, on détermine les conditions d'équilibre des deux types de cellules précédentes. Puis en intégrant les équations du modèle par une méthode de Runge Kutta d'ordre 4 à pas adaptatifs, on obtient les tracés de la figure 1 (cellule autorythmique) et de la figure 2 (cellule non autorythmique).

On est parti pour simuler de conditions initiales égales aux valeurs d'équilibres pour la cellule autorythmique, la cellule non autorythmique a été stimulé de + 25 mV en $t=0$.

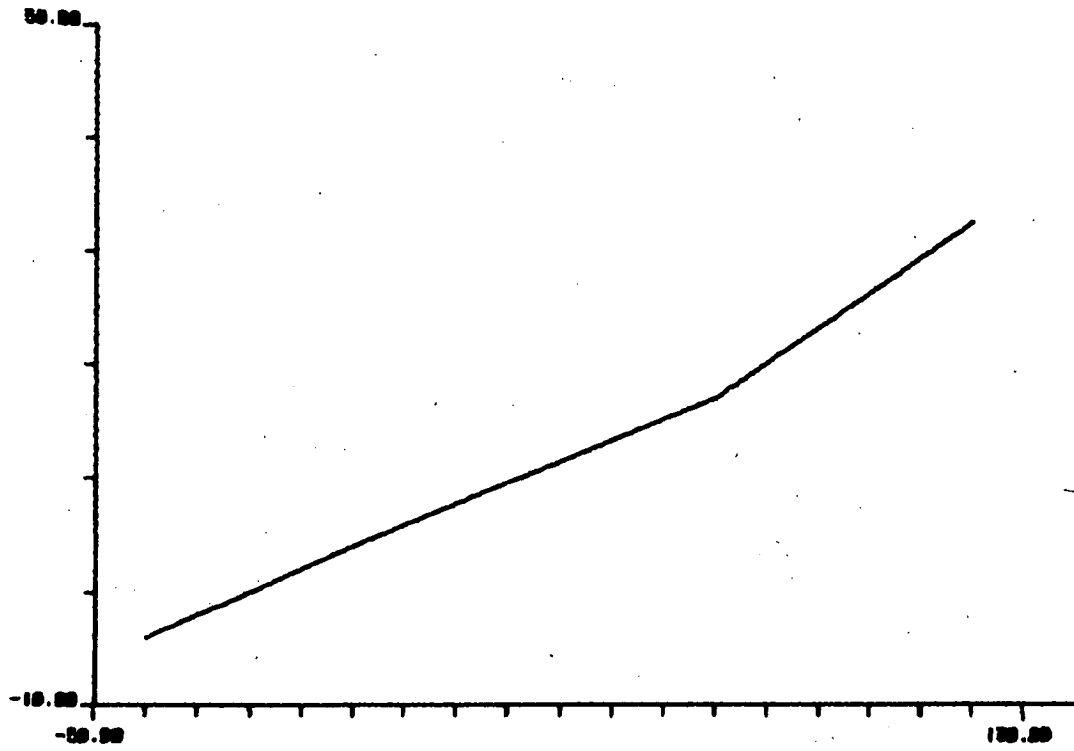
On obtient ainsi des tracés conformes aux résultats expérimentaux pour ce type de cellule.



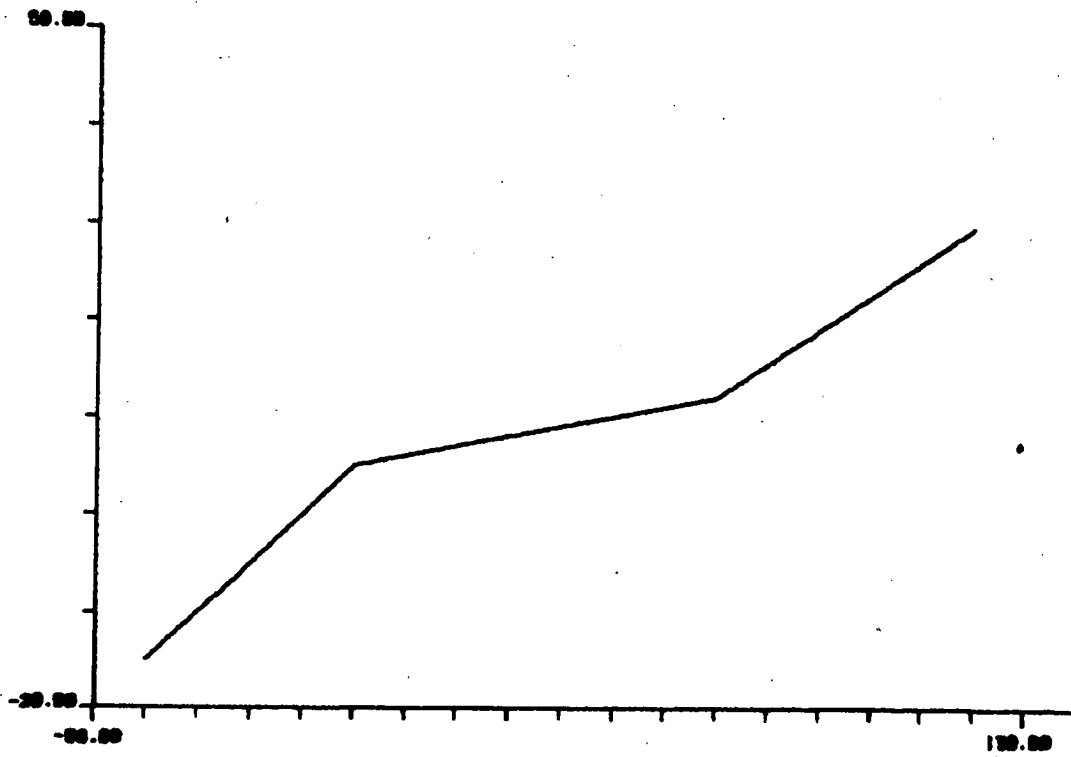
Fonction $f(V)$ pour une cellule autorythmique



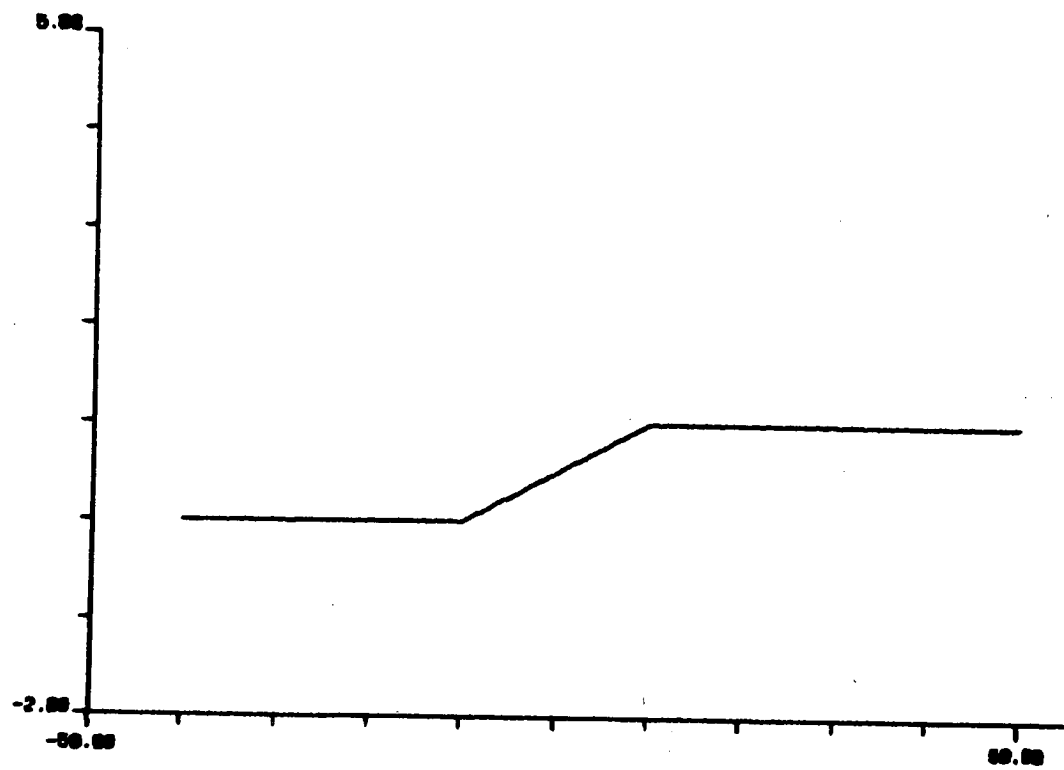
Fonction $f(V)$ pour une cellule non autorythmique



Fonction $g(V)$ pour une cellule autorythmique



Fonction $g(V)$ pour une cellule non autorythmique



Fonction $h(V)$ pour les deux cellules

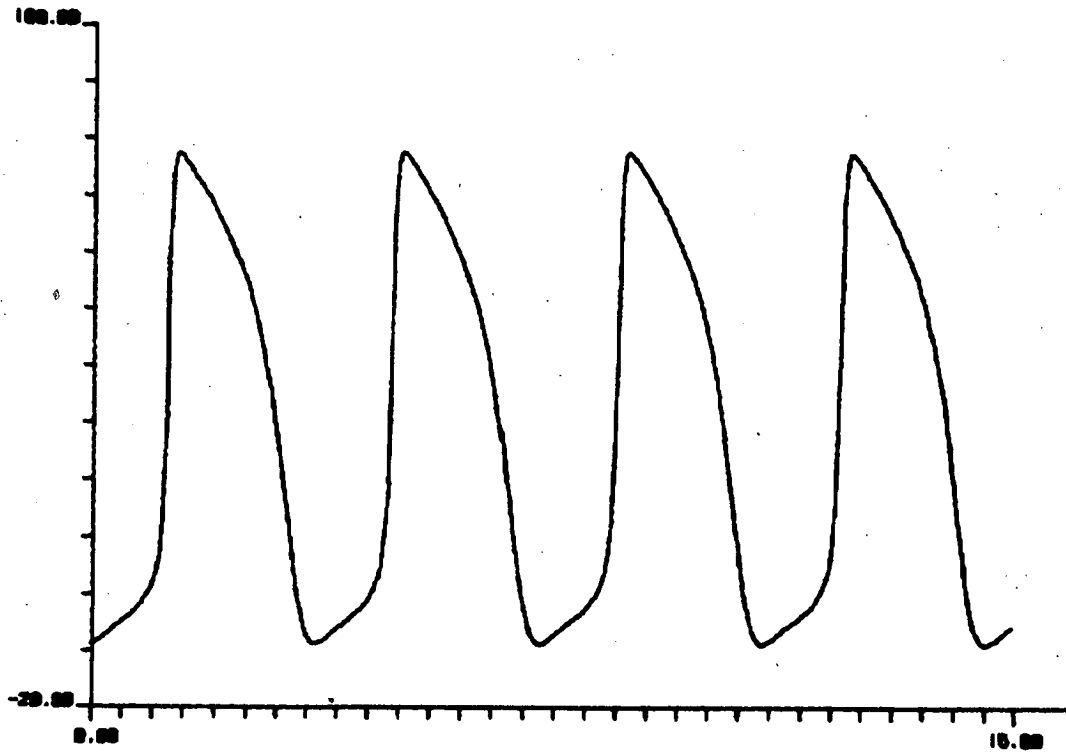


Figure 1 : Potential d'action d'une cellule autorythmique (PM) seule
en fonction du temps

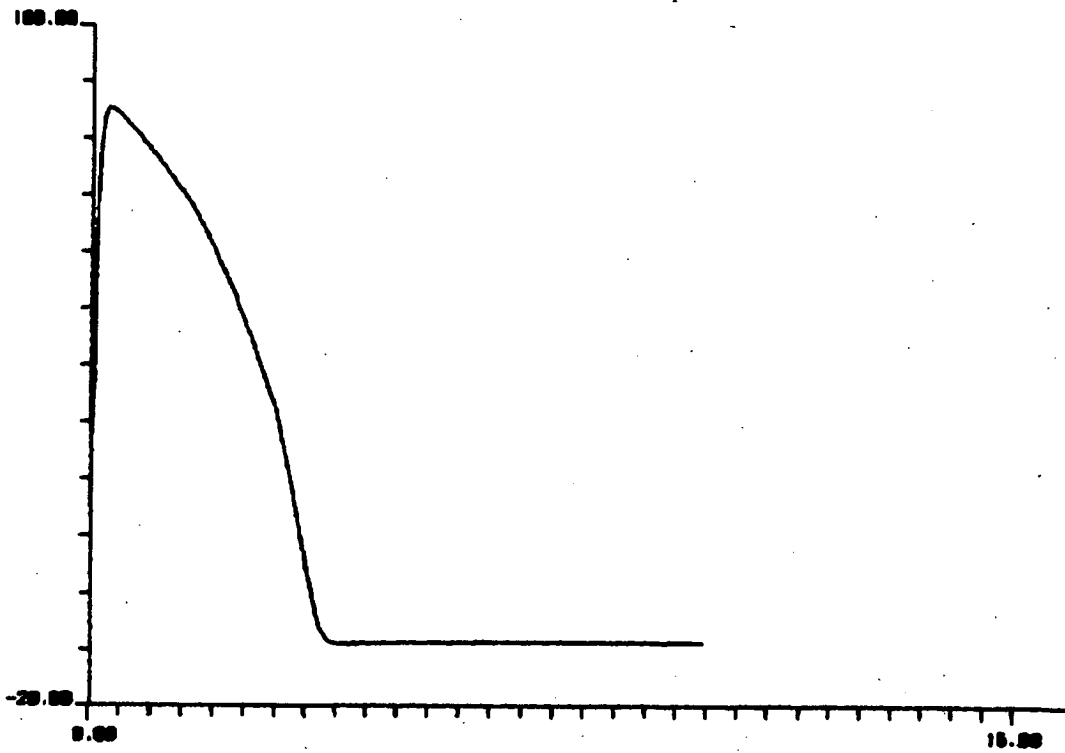


Figure 2 : Potential d'action d'une cellule non autorythmique (NPM) seule
en fonction du temps

II - SIMULATION DES POTENTIELS D'ACTION D'UNE CELLULE AUTORYTHMIQUE (PM) ET D'UNE CELLULE NON AUTORYTHMIQUE (NPM) COUPLEES, EN FONCTION DE LA RESISTANCE DE COUPLAGE ET DE LA TAILLE DE LA CELLULE AUTORYTHMIQUE

On s'intéresse à l'étude du potentiel d'action de cellules cardiaques couplées, en fonction de la taille des cellules et de la résistance électrique de couplage.

On présente ici des résultats relatifs au couplage d'une cellule autorythmique de taille S_1 , décrite par son potentiel V_1 et sa variable d'activation y_1 , couplée par une résistance électrique R à une cellule non autorythmique de taille S_2 décrite par V_2, y_2 .

Dans ce cas le courant de couplage i_{ex} s'écrit simplement $\pm \frac{V_1 - V_2}{R}$ et l'évolution du système est décrite par les quatre équations :

$$S_1 C_1 \dot{V}_1 = - S_1 [y_1 i_1^{(1)}(V_1) - (1 - y_1) i_o^{(1)}(V_1)] - \frac{V_1 - V_2}{R}$$

$$T_1 \dot{y}_1 = y_{\infty}^{(1)}(V_1) - y_1$$

$$S_2 C_2 \dot{V}_2 = - S_2 [y_2 i_1^{(2)}(V_2) - (1 - y_2) i_o^{(2)}(V_2)] + \frac{V_1 - V_2}{R}$$

$$T_2 \dot{y}_2 = y_{\infty}^{(2)}(V_2) - y_2$$

1. Simulation pour une cellule PM de taille importante

Dans une première série de simulation, on prend une cellule PM de taille importante : S_1 = taille de la cellule PM = 10, S_2 = taille de la cellule NPM = 0.5.

a) Dans une première simulation, on couple deux cellules avec une résistance faible ($R = 0.5$) et l'on constate que la cellule PM (figure 3) entraîne bien la cellule NPM (figure 4). On constate que par rapport à la cellule PM seule la période du phénomène autorythmique a été allongée.

b) Pour une résistance de couplage moyenne ($R = 4$) on constate le même genre de comportement - cellule PM (figure 5), cellule NPM (figure 6) - avec un allongement moindre de la période par rapport à la cellule PM seule.

c) Pour une résistance très augmentée ($R = 100$), on trouve que la cellule PM (figure 7) a retrouvée sa période naturelle, quant à la cellule NPM (figure 8) elle ne présente que des oscillations sous-liminaires incapables de stimuler les phénomènes qui permettent au muscle cardiaque de se contracter et de jouer son rôle de pompe.

En résumé, on constate pour cette valeur de S_1 , deux zones de comportement, qui du point de vue de la cellule non autorythmique se traduise par soit un entrainement avec production d'un potentiel d'action rythmique, soit par des oscillations sous liminaires.

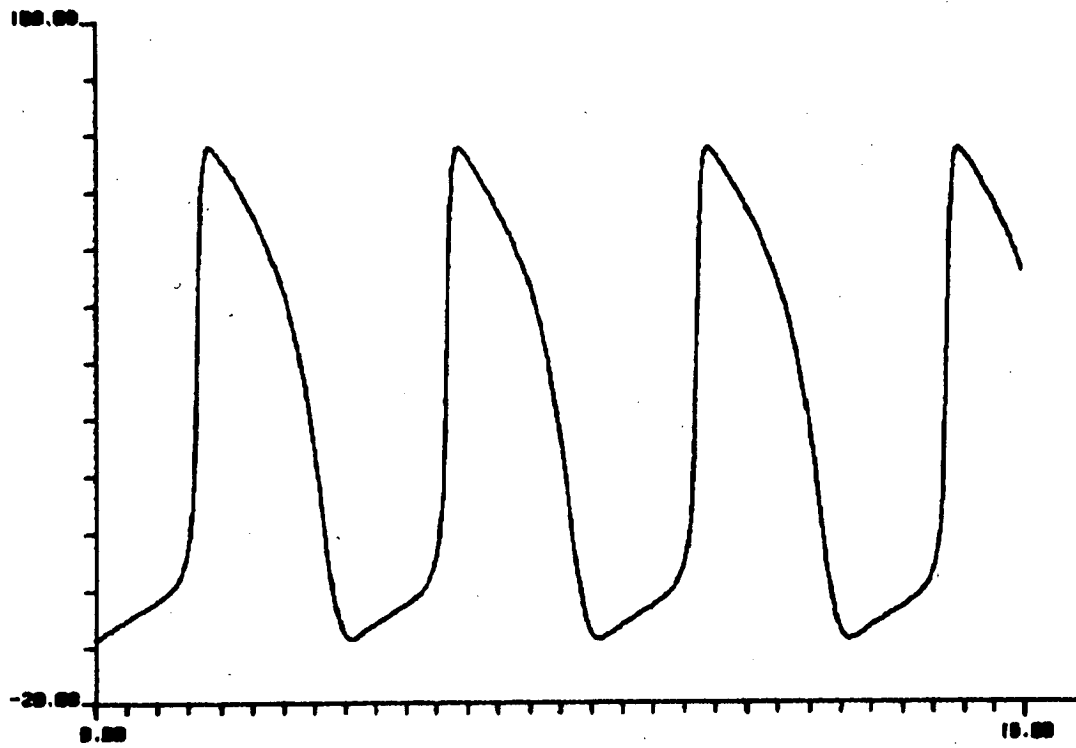


Figure 3 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps
 $S1 = 10$; $R = 0.5$

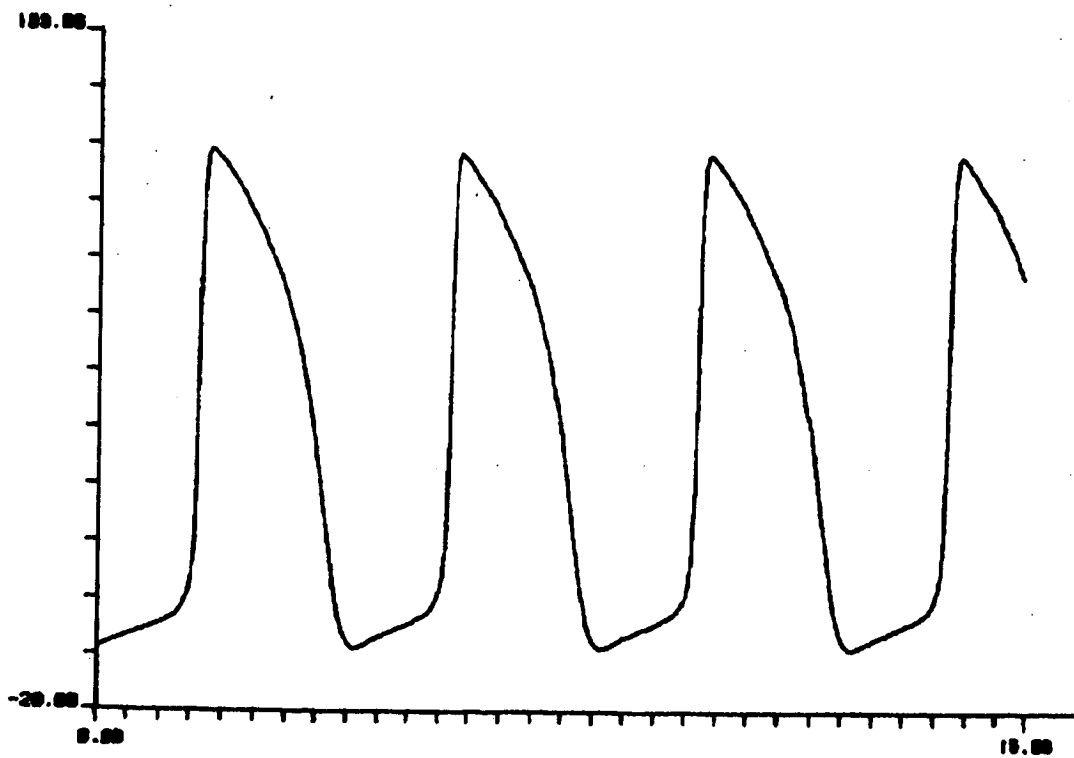


Figure 4 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps
 $S1 = 10$; $R = 0.5$

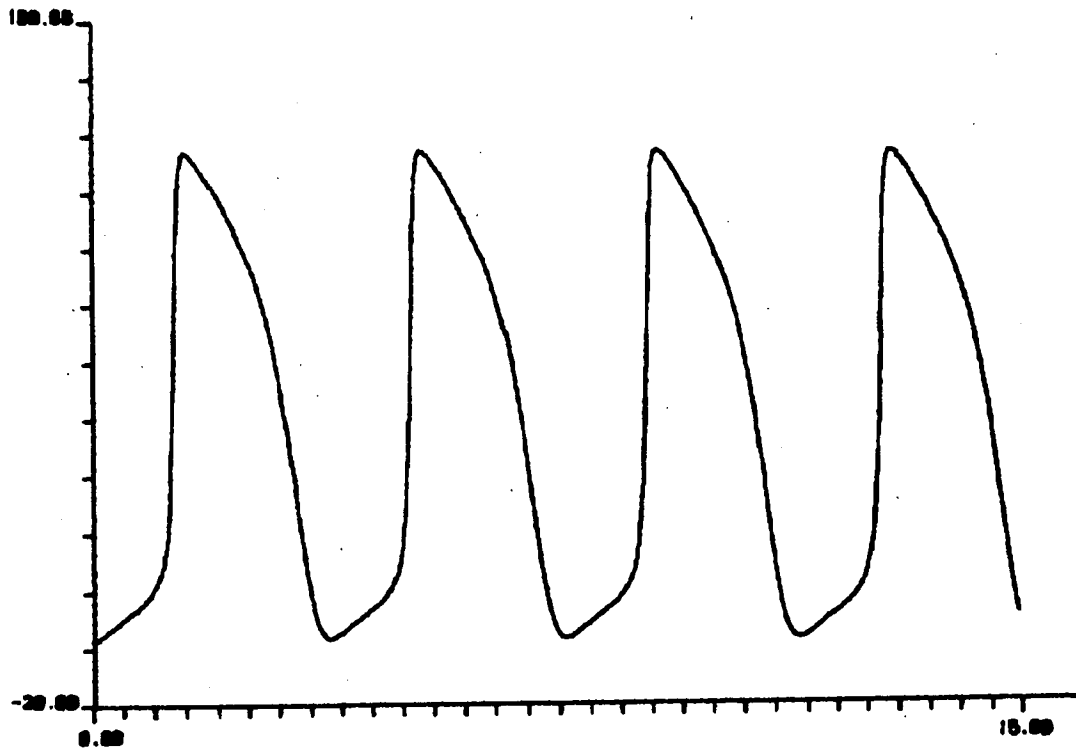


Figure 5 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps

$S1 = 10$; $R = 4$

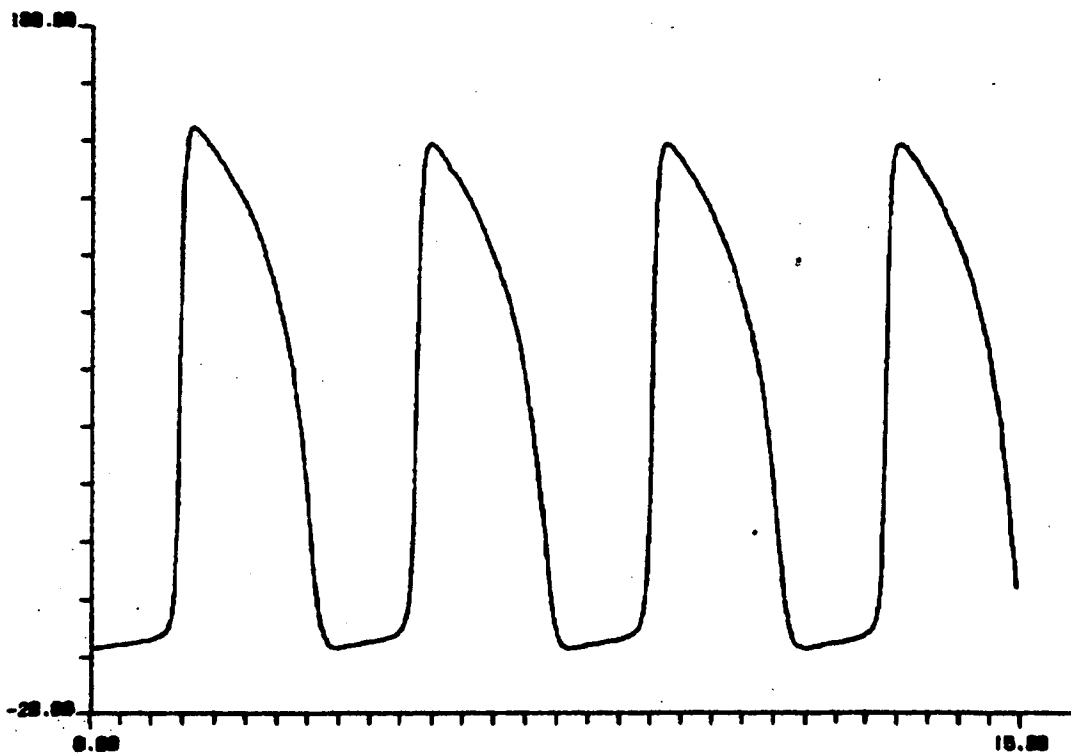


Figure 6 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps

$S1 = 10$; $R = 4$

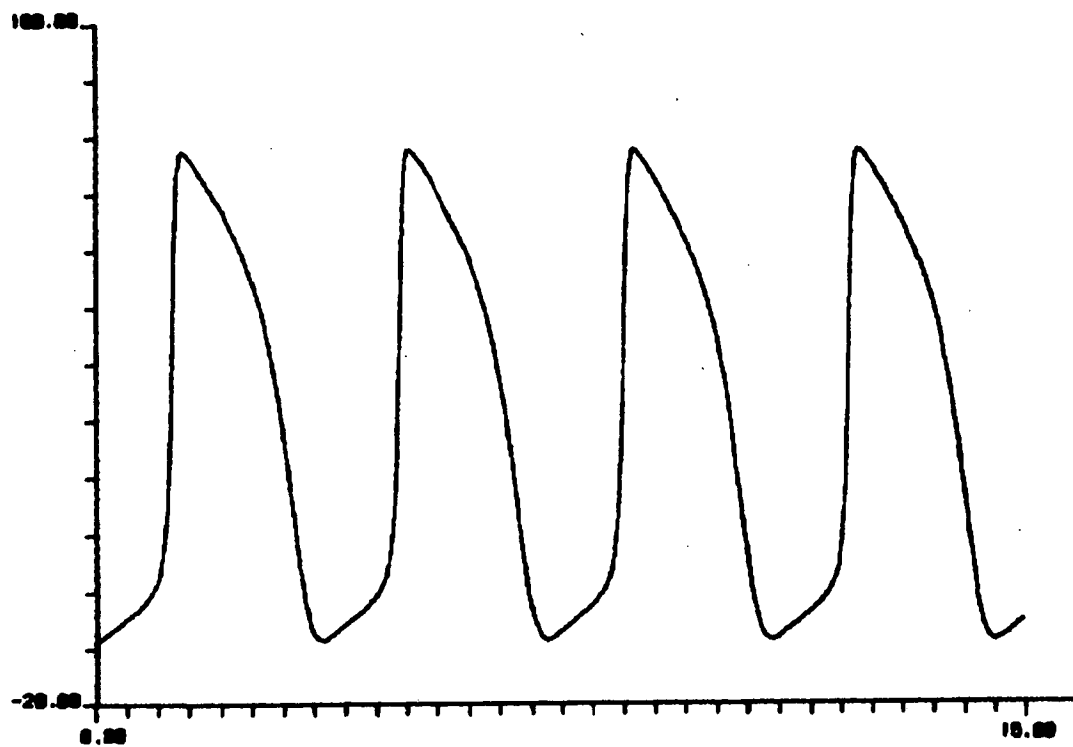


Figure 7 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps
S1 = 10 ; R = 100

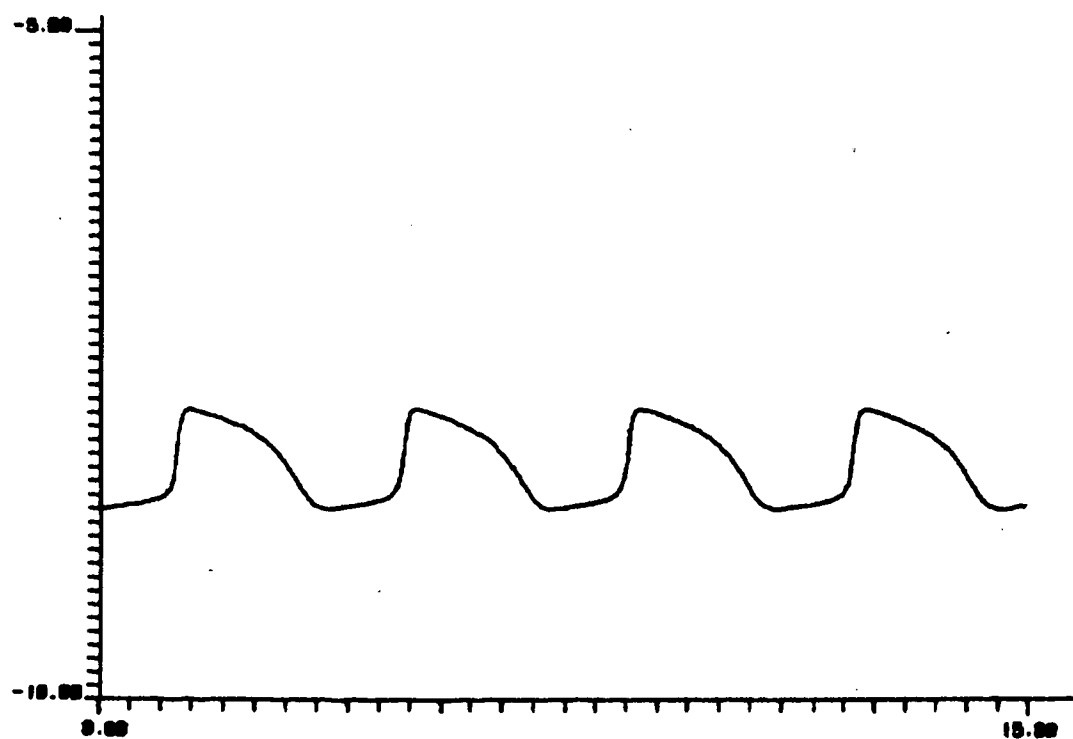


Figure 8 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps
S1 = 10 ; R = 100

2. Simulation pour une cellule PM de taille réduite

Il est intéressant de simuler les situations précédentes, en réduisant la taille de la cellule PM. Dans les situations qui suivent on a pris $S_1 = 2.5$.

a) Simulation à $R = 0.5$

On constate que cette fois la cellule NPM a supprimé toute activité rythmique de la cellule PM. On obtient une solution stationnaire stable (figure 9 pour la cellule PM, figure 10 pour la cellule NPM) avec un bassin d'attraction étendu : les figures 11 (PM) et 12 (NPM) montre le retour à la solution stationnaire après une stimulation initiale de + 50 mV de la cellule NPM.

b) Simulation à $R = 4$

On constate cette fois un entraînement et une activité périodique de l'ensemble -cellule PM (figure 13), cellule NPM (figure 14)-. Avec un allongement de la période nettement plus grand qu'à la même résistance pour une cellule PM plus grande (cas 1, comparée par exemple les figures 5, 13 et 1).

c) Simulation à $R = 100$

Les cellules sont découplées et on retrouve des tracés analogues à ceux des figures 7 et 8.

Finalement, on détermine pour cette taille de cellule autorythmique trois zones de comportement : comportement stationnaire des deux cellules, entraînement de la cellule NPM, oscillation sous liminaire de cellule NPM.

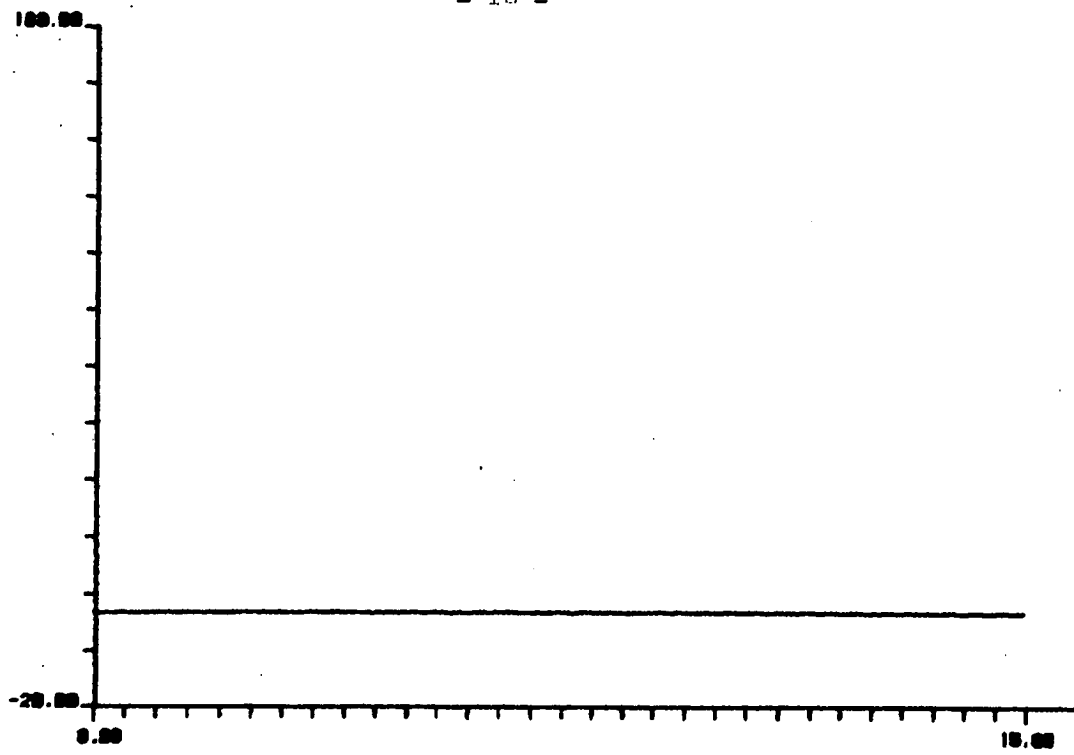


Figure 9 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps
 $S1 = 2.5$; $R = 0.5$

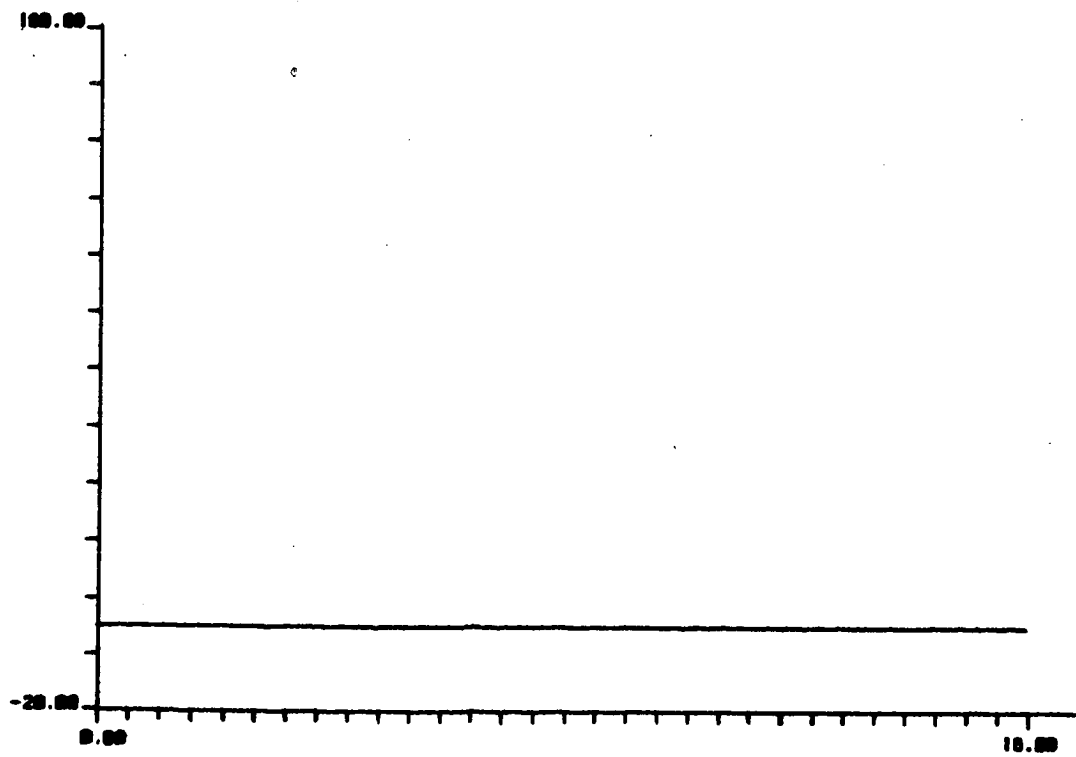


Figure 10 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps
 $S1 = 2.5$; $R = 0.5$

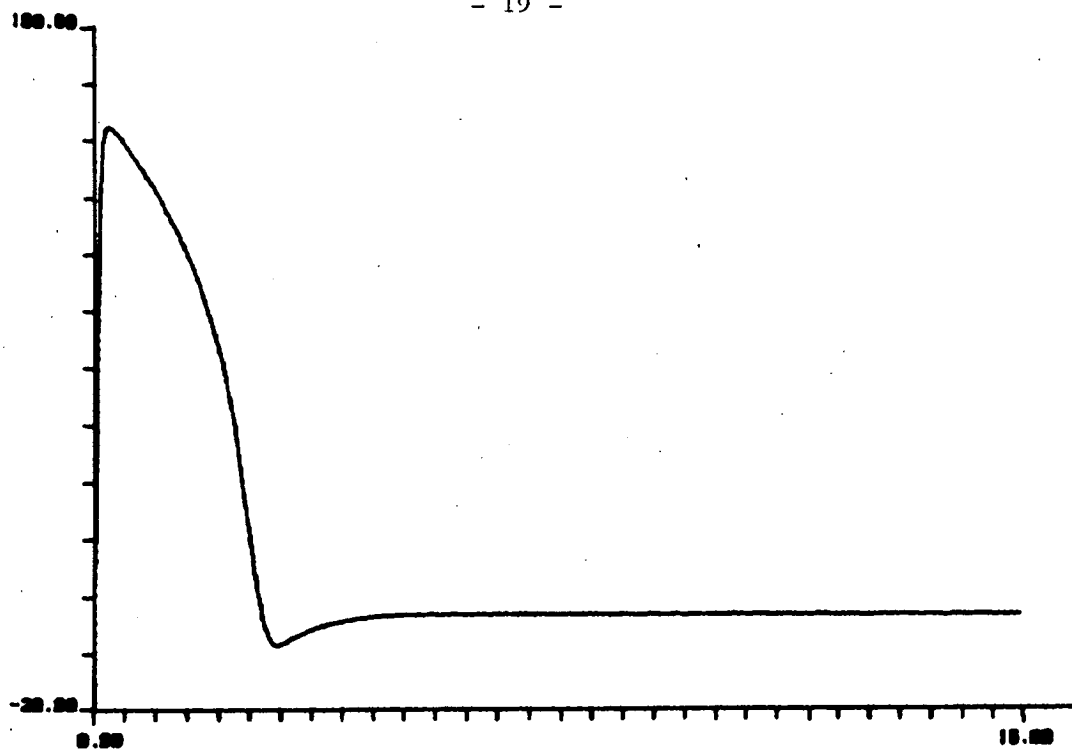


Figure 11 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps
(Stimulation initiale de la NPM)
 $S1 = 2.5$; $R = 0.5$

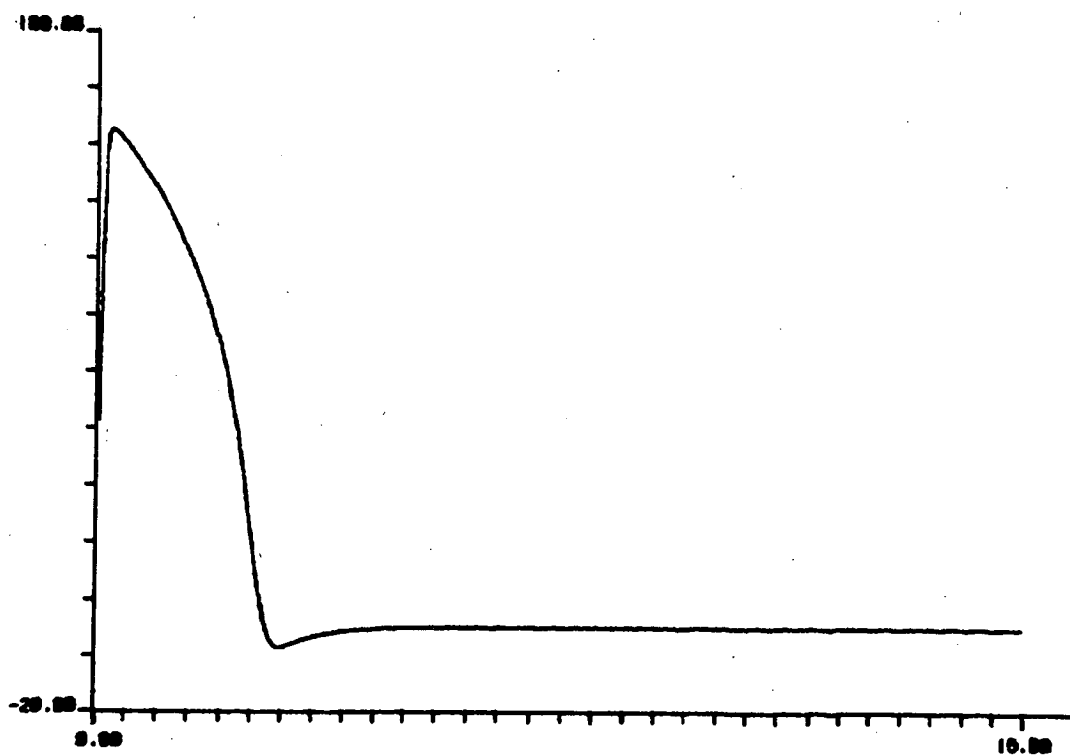


Figure 12 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps
(Stimulation initiale de la NPM)
 $S1 = 2.5$; $R = 0.5$

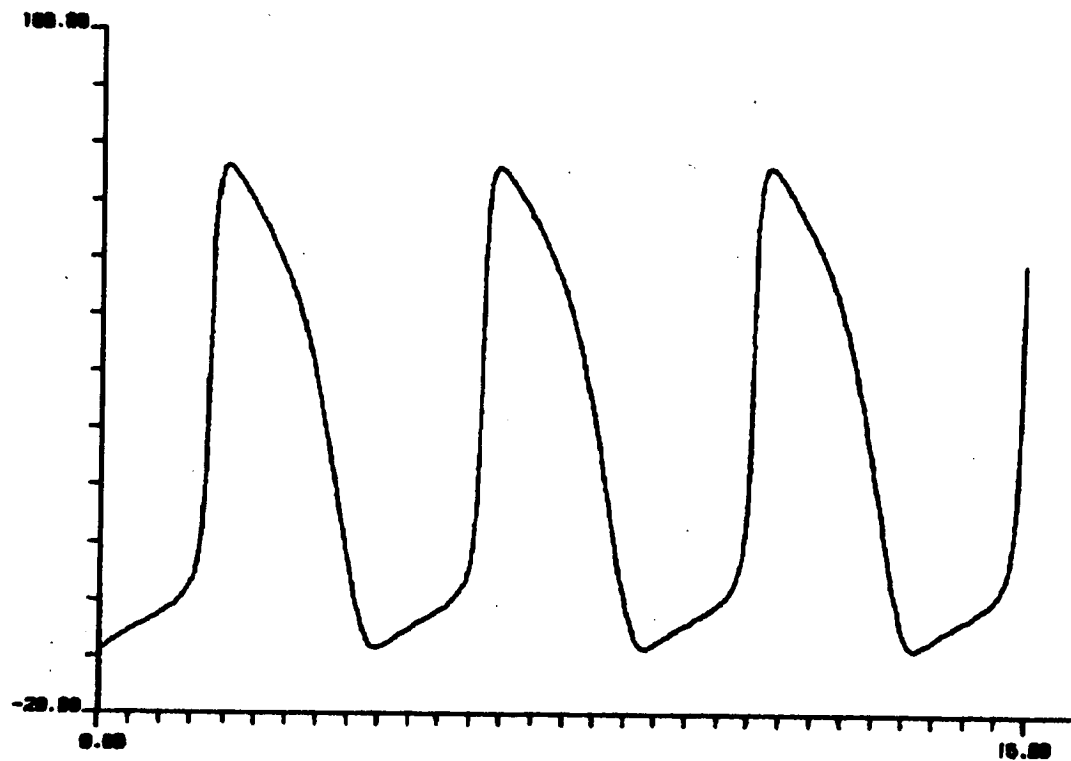


Figure 13 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps

$S1 = 2.5$; $R = 4$

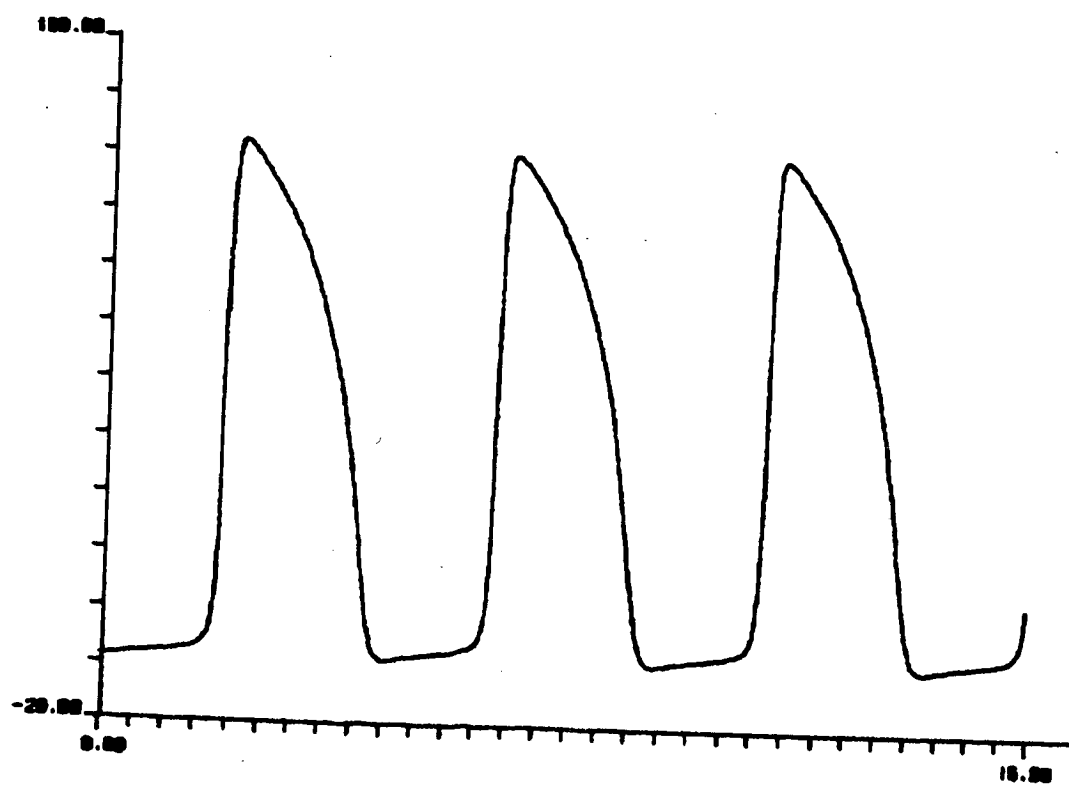


Figure 14 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps

$S1 = 2.5$; $R = 4$

III - ETUDE DES BRANCHES DE SOLUTIONS STATIONNAIRES ET PERIODIQUES DU SYSTEME DE DEUX CELLULES CARDIAQUES AUTORYTHMIQUES ET NON AUTORYTHMIQUES COUPLEES, EN FONCTION DE LA RESISTANCE DE COUPLAGE ET DE LA TAILLE DE LA CELLULE AUTORYTHMIQUE

Ces simulations nous ont conduit à une étude plus systématique des branches de solutions stationnaires et périodiques et à la détection des points de bifurcations de Hopf, du système d'équations modélisant le couplage d'une cellule PM et d'une cellule NPM, en prenant comme paramètre de bifurcation la résistance de couplage.

On a utilisé pour résoudre ce problème numériquement, les méthodes de continuation de branches de solutions stationnaires de Keller et leur adaptation au suivi de branches de solutions périodiques, telles qu'elles ont été mises en oeuvre dans le logiciel Auto du à E. Doedel [6, 7, 8, 9] qui a été adapté au système Multics de l'INRIA.

1. Méthodologie

a) Cas de la continuation de solutions stationnaires

On part de

$$(1) \quad \frac{du}{dt} = G(u, \lambda)$$

où $u(t) \in \mathbb{R}^n$ et $G : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$. Et on se propose de suivre les états stationnaires de (1) en fonction du paramètre λ .

Pour y parvenir on paramétrise la courbe $\|u\|_{\mathbb{R}^n}^{\text{station.}}$ en fonction de λ , par son abscisse curviligne s (cf. Keller [10, 11]), ce qui permet d'ajouter au problème la condition de normalisation :

$$\|\dot{u}\|^2 + \lambda^2(s) = 1$$

où \dot{u} désigne la différentiation par rapport à l'abscisse curviligne.

Qu'on approxime au voisinage d'un état stationnaire $(s_0, \lambda(s_0) = \lambda_0, u(s_0) = s_0)$ par $N(u, \lambda, s) = \theta \|u(s) - u(s_0)\|^2 + (1-\theta) \|\lambda(s) - \lambda(s_0)\|^2 - (s-s_0)^2 = 0$ avec $\theta \in [0,1]$, ce qui permet de mettre le problème sous forme augmentée : pour chaque s , au voisinage de s_0 , on a calculer $x = (u, \lambda) \in \mathbb{R}^{N+1}$ tel que

$$P(x, s) = 0 \text{ où } P : \mathbb{R}^N \times \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}^{N+1} \text{ avec } P(x, s) = \begin{pmatrix} G(u, \lambda) \\ N(u, \lambda, s) \end{pmatrix}.$$

La recherche des états stationnaires de l'équation (1), présente des difficultés aux points (λ_0, u_0) où la matrice de Jacobi $G_u(u_0, \lambda_0) = G_u^0$ est singulière, ce qui se passe en particulier aux points limites (ou de retournement) et aux points de bifurcation. En ces points les méthodes du type Newton échouent.

i) Cas des points limites

Définition

Une solution (λ_0, u_0) est un point limite ssi :

a) $G_u^0 \dot{u}_0 + G_\lambda^0 \dot{\lambda}_0 = 0$ (où \dot{u}_0 et $\dot{\lambda}_0$ sont les dérivées par rapport à l'abscisse curviligne).

b) $\dim N(G_u^0) = \text{codim } R(G_u^0) = 1$

c) $G_\lambda^0 \notin R(G_u^0)$

(où N et R désignent respectivement le noyau et l'image).

On a alors le théorème fondamental, suivant :

soit (u_0, λ_0) un point régulier ou un point limite. Supposons que $G(u, \lambda)$ soit \mathcal{C}^1 dans un voisinage de (u_0, λ_0) . Alors il existe un arc régulier de solution de $P(x, s) = 0$ au voisinage de s_0 , et sur cet arc de solution la matrice jacobienne augmentée est non singulière.

C'est ce résultat qui permet de traiter dans les calculs, via la formulation augmentée, les points limites comme des points ordinaires.

Concrètement on utilise une méthode de prédiction d'Euler :

$$u^0(s) = u(s_0) + \Delta s \dot{u}(s_0)$$

$$\lambda^0(s) = \lambda(s_0) + \Delta s \dot{\lambda}(s_0)$$

où $\dot{u}(s_0)$ et $\dot{\lambda}(s_0)$ sont approximés par les sécantes aux points précédents, pour initialiser une mise en oeuvre de Newton par rapport à x , à s fixés de façon à se projeter sur la courbe $P(x, S) = 0$.

ii) Cas des points de bifurcation

Par exemple dans le cas de deux branches bifurquées (alors $\dim N(G_u^0) = 1$). On suppose que zéro est valeur propre d'ordre algébrique 1 de G_u^0 , et que $G_\lambda^0 \in R(G_u^0)$.

On introduit alors ϕ , ψ^* , ϕ_0 tels que :

$$N(G_u^0) = \text{span}(\phi)$$

$$N(G_u^{0*}) = \text{span}(\psi^*)$$

et ϕ_0 l'unique solution du problème linéaire :

$$G_u^0 \phi_0 + G_\lambda^0 = 0$$

$$\psi^* \phi_0 = 0$$

on suppose de plus que l'équation de bifurcation : $a\alpha_1^2 + 2b\alpha_0\alpha_1 + c\alpha_0^2 = 0$, avec

$$a = \psi^* G_{uu}^0 \phi\phi$$

$$b = \psi^* (G_{uu}^0 \phi_0 + G_{u\lambda}^0) \phi$$

$$c = \psi^* (G_{uu}^0 \phi_0 \phi_0 + 2G_{u\lambda}^0 \phi_0 + G_{\lambda\lambda}^0)$$

a deux solutions distinctes.

Alors (J.P. Kernevez [12]) il existe deux branches continues de solutions au voisinage de (λ_0, u_0) et les tangentes aux branches bifurquées sont données par :

$$\dot{\lambda}(s_0) = \alpha_0$$

$$\dot{u}(s_0) = \alpha_0 \phi_0 + \alpha_1 \phi$$

ou (α_0, α_1) sont les solutions de l'équation de bifurcation.

b) Cas de la continuation de solutions périodiques

Un cas important que nous aurons à utiliser dans l'étude qui suit est celui d'un point (λ_0, u_0) de bifurcation de Hopf où le jacobien $G_u(\lambda_0, u_0)$ a 2 valeurs propres complexes conjuguées, simples qui traversent l'axe des imaginaires avec une tangente non horizontale (J.E. Mardsen, M.McCracken et E. DOEDEL [13, 14]).

On part de

$$\frac{du}{dt} = G(u, \lambda)$$

$$u(0) = u(T) \quad (T = \text{la période})$$

Avec le changement de variable $t' = \frac{t}{T}$, on se ramène à une période unité, en faisant apparaître T au 2^e membre de l'équation, soit :

$$\frac{du}{dt} = T G(u, \lambda)$$

$$u(0) = u(1).$$

On ramène le problème de continuation de la branche de solutions périodiques issues du point de bifurcation de Hopf à un problème du même type que celui posé pour la continuation des solutions stationnaires, de la façon suivante :

supposons que l'on connaisse un triplet solution $(\lambda_0, T_0, u_0(t))$ et que l'on veuille déterminer la solution $(\lambda, T, u(t))$ correspondant à une abscisse curviligne augmentée de Δs . On formule alors de nouveau le problème sous la forme $H(y, s) = 0$ avec

$$H(y, s) = (H_1(y), H_2(u), H_3(y, S), H_4(y))^t$$

où $H_1(y)$ représente la discrétisation de l'équation d'état, $H_2(u)$ la condition de périodicité $u(0) = u(1)$, $H_3(y,s)$ est une condition de normalisation due aux choix de l'abscisse curviligne comme paramètre, de même type qu'en a) :

$$H_3(y,S) = \theta_1 \|u - u_0\|_{(L_2(0,1))^n}^2 + \theta_2 (\lambda - \lambda_0)^2 + \theta_3 (T - T_0)^2 - (\Delta S)^2$$

où $\| \cdot \|_{(L_2(0,1))^n}$ désigne la norme L_2 et les $(\theta_i)_{1 \leq i \leq 3}$ des poids fixés.

$H_4(y) = \int_0^1 (u(t) - u_0(t), TG(u(t), \lambda))_{\mathbb{R}^N} dt$ exprime une condition d'ancrage qui exprime le choix d'un point de départ sur une orbite périodique.

En effet si $u(t)$ est une solution périodique de $u(t) = g(u, \lambda)$, alors $\forall r \in \mathbb{R}$, $u(t+r)$ l'est également, il faut donc pour chaque λ fixer la solution choisie. Une façon agréable qui assure une certaine régularité à la branche de solutions périodiques, est de choisir dans la classe définie à partir d'une solution de référence $\hat{u} : \{\hat{u}(t+r) / r \in \mathbb{R}\}$, $u(t) = \hat{u}(t+r^*)$ où r^* minimise la distance $d(t) = \| \hat{u}(t+r) - u_0(r) \|_{(L_2(0,1))^n}^2$.

Les problèmes de stabilité des solutions stationnaires sont traités à partir du signe de la partie réelle des valeurs propres de la matrice de Jacobi, la stabilité des solutions périodiques est traitée par la théorie des multiplicateurs de Floquet (cf. Coddington-Levinson [15], H. Rienhart [16]).

2. Résultats

Dans les diagrammes de bifurcation qui suivent les traits représentent des solutions stationnaires -trait continu pour les solutions stationnaires stables, trait pointillé pour les solutions stationnaires instables. Les cercles représentent des solutions périodiques - vides par les orbites instables, pleins par les orbites stables.

a) Cas de la cellule NPM, pour une cellule PM de taille réduite $S1 = 2.5$

La figure 15 représente la continuation en fonction de la résistance de couplage R du $\max_t V_2(t)$, ou V_2 représente le potentiel d'action de la cellule non autorythmique. On part d'une solution stationnaire stable pour $R = 0.5$ qu'on continue jusqu'à un point de bifurcation de Hopf pour $R = 2.54$, à partir duquel la solution stationnaire devient instable. De ce point de Hopf émerge une branche de solutions périodiques instables. La figure 16 est un agrandissement qui montre l'aspect des branches au voisinage du point de bifurcation de Hopf. Cette branche de solutions périodiques instables présentent un point de retournement pour $R = 2.33$, à partir duquel les solutions périodiques deviennent stables -cf. l'agrandissement de la figure 17 dans la zone paramétrique $R \in [2.30, 2.55]$. Pour $R = 10.85$ la branche de solutions périodiques présente de nouveau un point de retournement avec échange de stabilité -cf. l'agrandissement de la figure 18, dans la zone paramétrique $R \in [9, 12]$ - cette portion de branche instable après deux retournements (pour $R = 10.51$ et $R = 10.83$) présente un dernier point de retournement pour $R = 9.74$ où elle redevient une branche de solutions périodiques stables.

Remarque

On note sur la figure 17 un cercle vide qui s'intercale entre deux cercles pleins au voisinage du point de retournement à $R = 2.33$, et de même sur la figure 18, 3 cercles qui devraient être pleins au voisinage du point de retournement à $R = 10.85$. Dans les deux cas, il s'agit d'une légère imprécision dans le calcul de celui des multiplicateurs de Floquet qui en théorie vaut toujours 1.

b) Cas de la cellule PM, dans les mêmes conditons

La figure 19, représente la continuation en fonction de la résistance de couplage du $\max_t V_1(t)$ où V_1 est le potentiel d'action de la cellule autorythmique. On retrouve les deux branches de la figure 15 : une branche stationnaire stable qui devient instable après le point de bifurcation de Hopf, et une branche de solutions périodiques. Les figures 20 et 21 représentent des agrandissement dans les zones paramétriques indiquées.

Remarque

Sur la figure 20, on note deux retournements au début de la branche périodique dans la zone instable, qui était peu visible sur les diagrammes concernant la cellule NPM.

c) Interprétation

A partir de ces diagrammes, on peut classier, en fonction de la résistance de couplage, le comportement stable du système composé d'une cellule NPM et d'une cellule PM couplée (pour $S_1 = 2.5$), en cinq zones de comportement :

i) $R \in [0, 2.33[$ le système présente une solution stationnaire stable, pour cette taille de la cellule autorythmique, la cellule non autorythmique qui lui est couplée élimine toute activité périodique du système.

ii) $R \in [2.33, 2.54[$ comme on le voit bien sur les agrandissements des figures 17 et 20, il y a existence pour le même système d'une solution stationnaire stable et d'une solution périodique stable. La cellule PM entraîne ou non la cellule NPM, suivant le bassin d'attraction d'où l'on part.

iii) $R \in [2.54, 9.74[$ le système présente uniquement une solution périodique stable : la cellule NPM est toujours entraînée.

iv) $R \in [9.74, 10.85[$. Comme on le voit bien sur la figure 18 pour la cellule NPM et moins clairement sur la figure 21 pour la cellule PM (à cause des échelles différentes en ordonnées), il y a coexistence de deux solutions périodiques stables, qui du point de vue de la cellule NPM, sont l'une de grande amplitude, correspondant à un entrainement effectif et au développement d'un véritable potentiel d'action, l'autre de petite amplitude correspondant à des oscillations périodiques sous-liminales incapables de stimuler efficacement la fonction contractile du coeur.

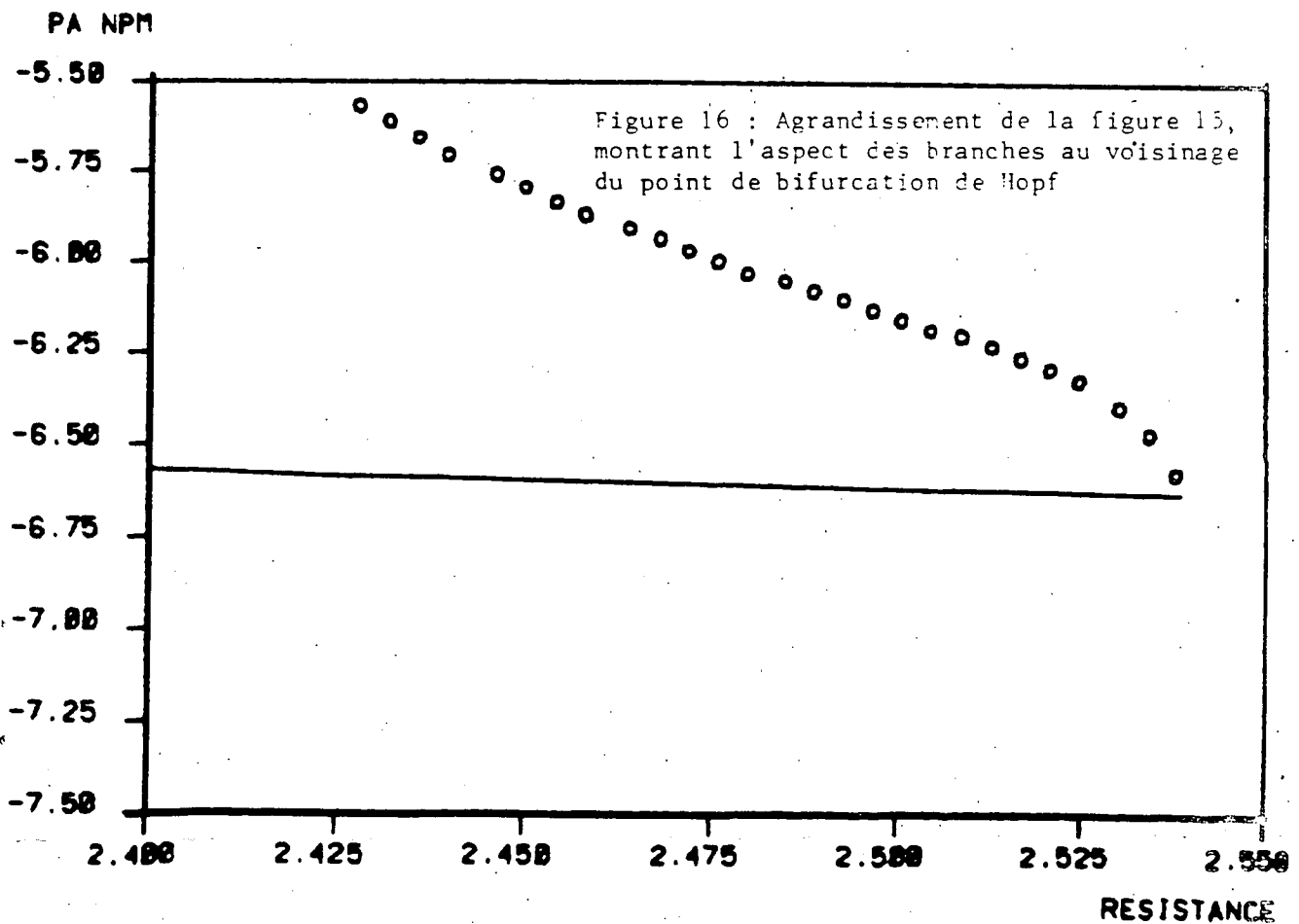
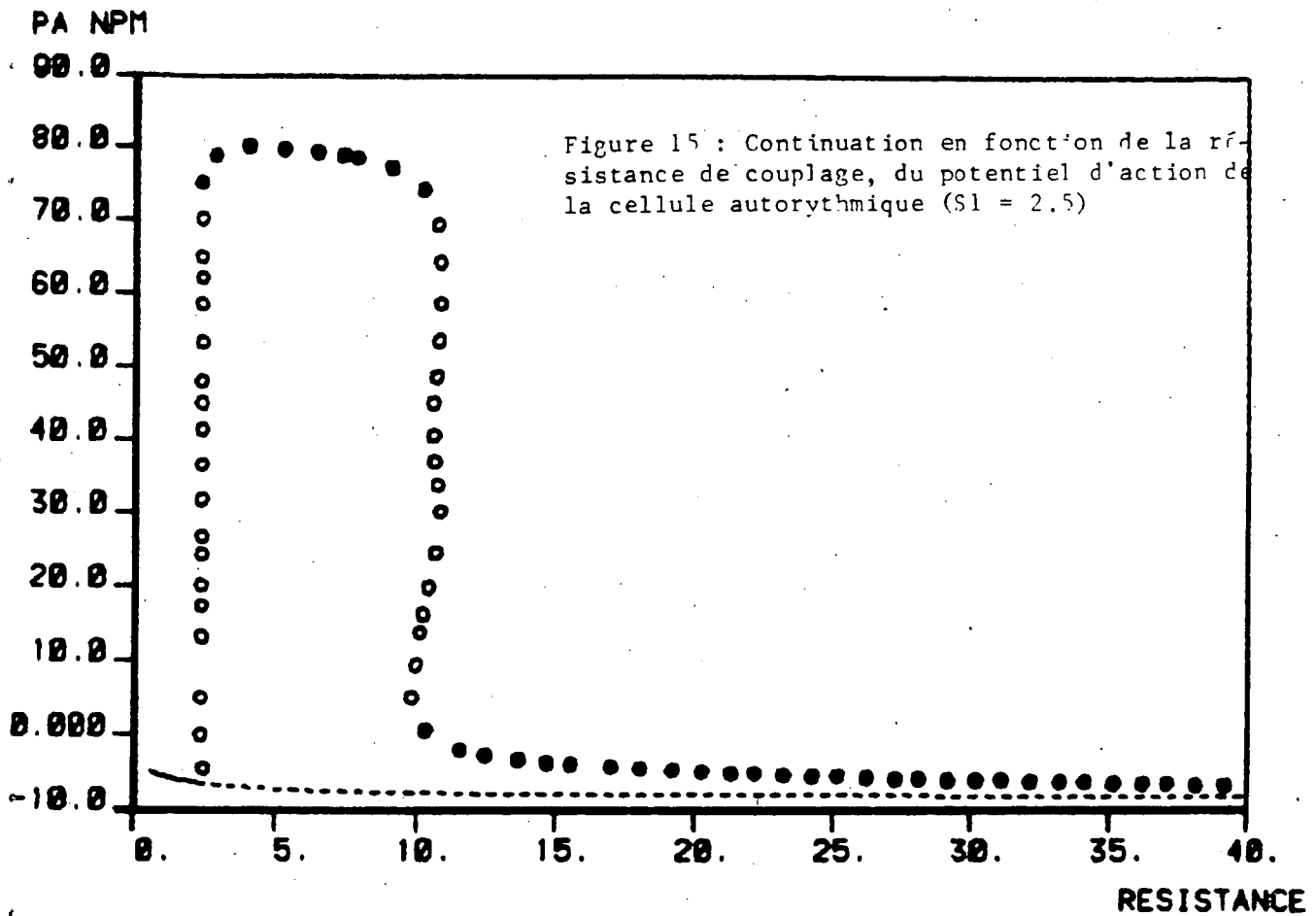
v) $R \in [10.85, +\infty[$. Aux grandes résistances les cellules se découplent de plus en plus ; la cellule NPM ne présente plus que des oscillations sous liminales alors que la cellule PM retrouve son activité périodique intrinsèque.

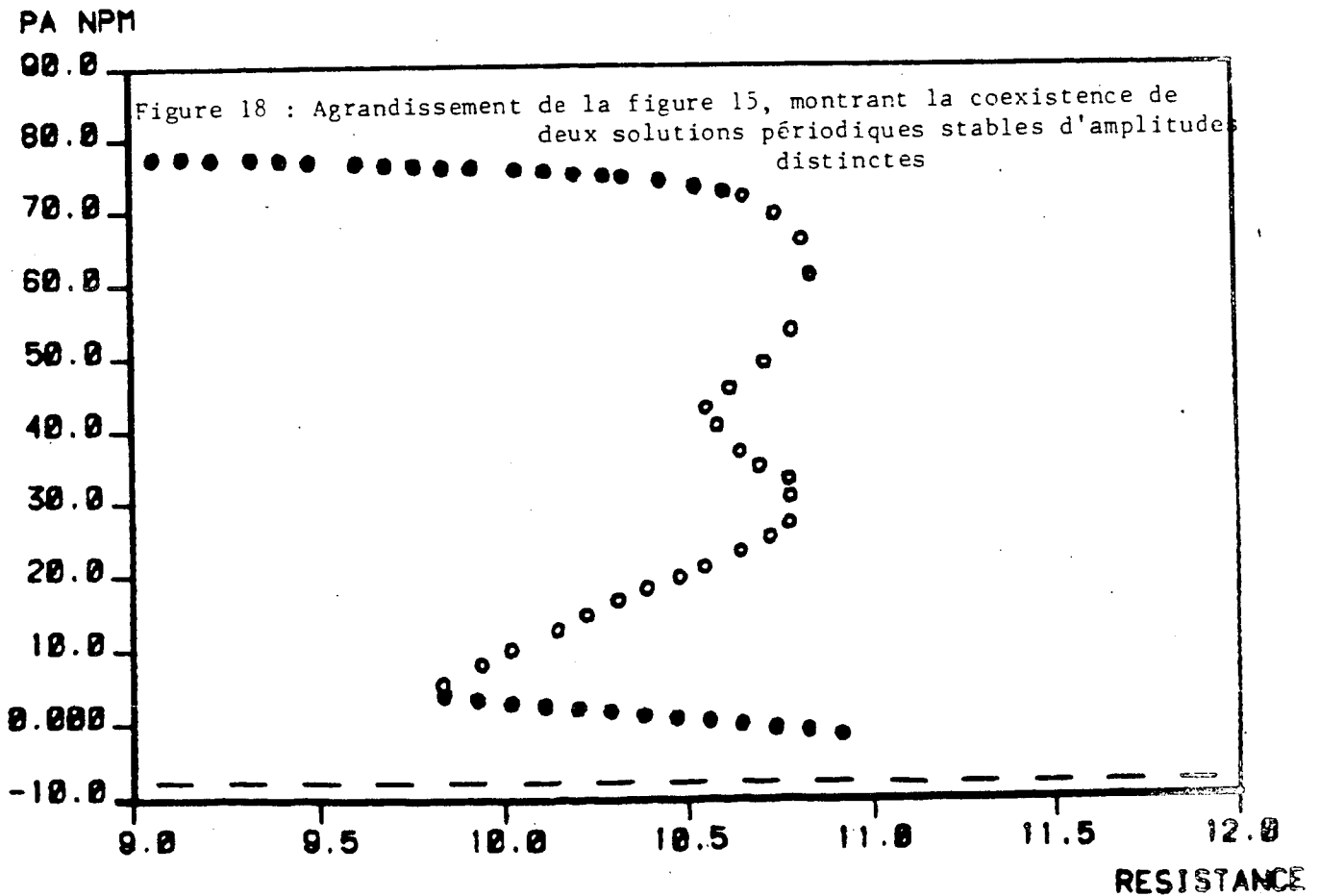
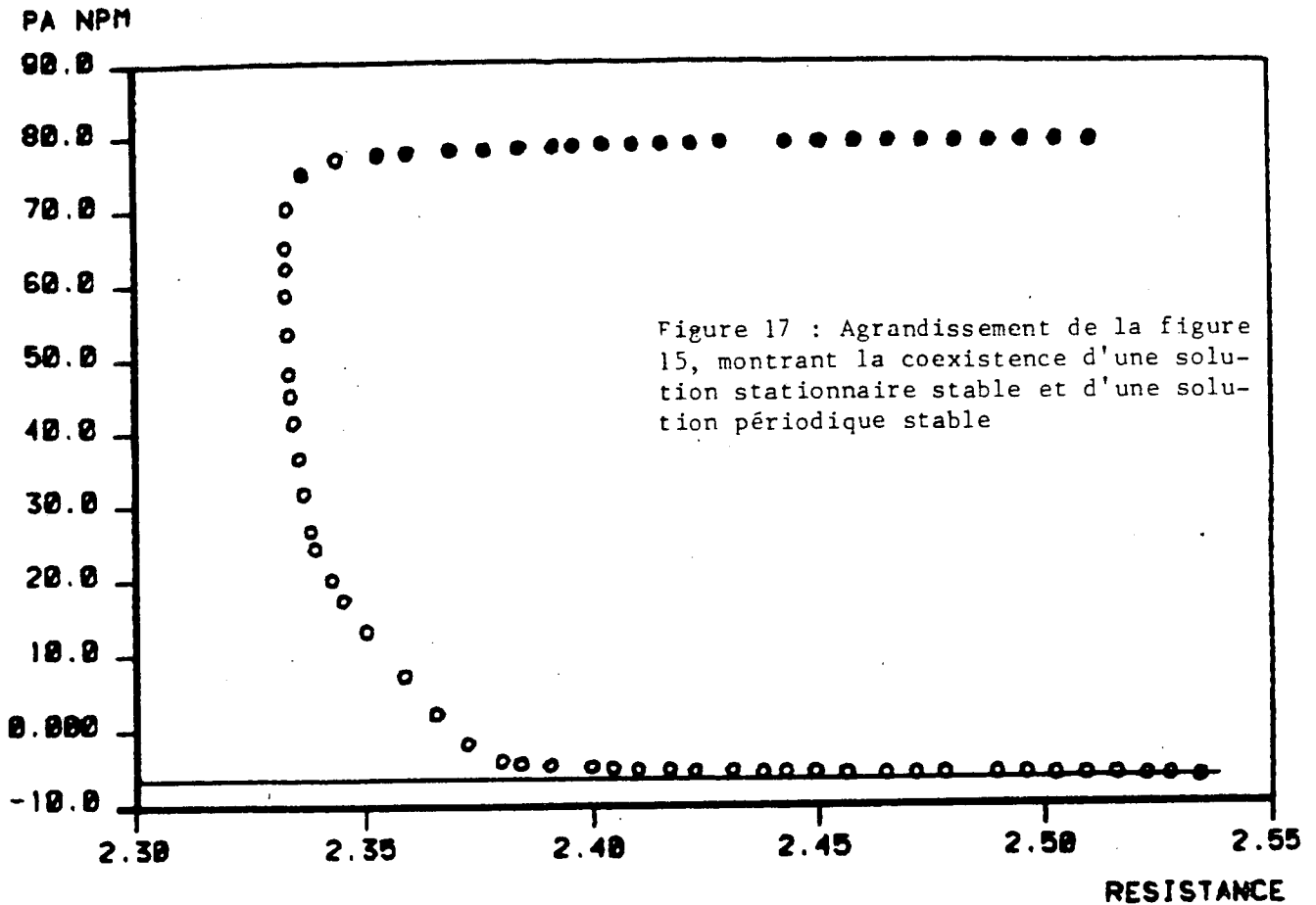
En résumé, le comportement stable du système se clarifie en :

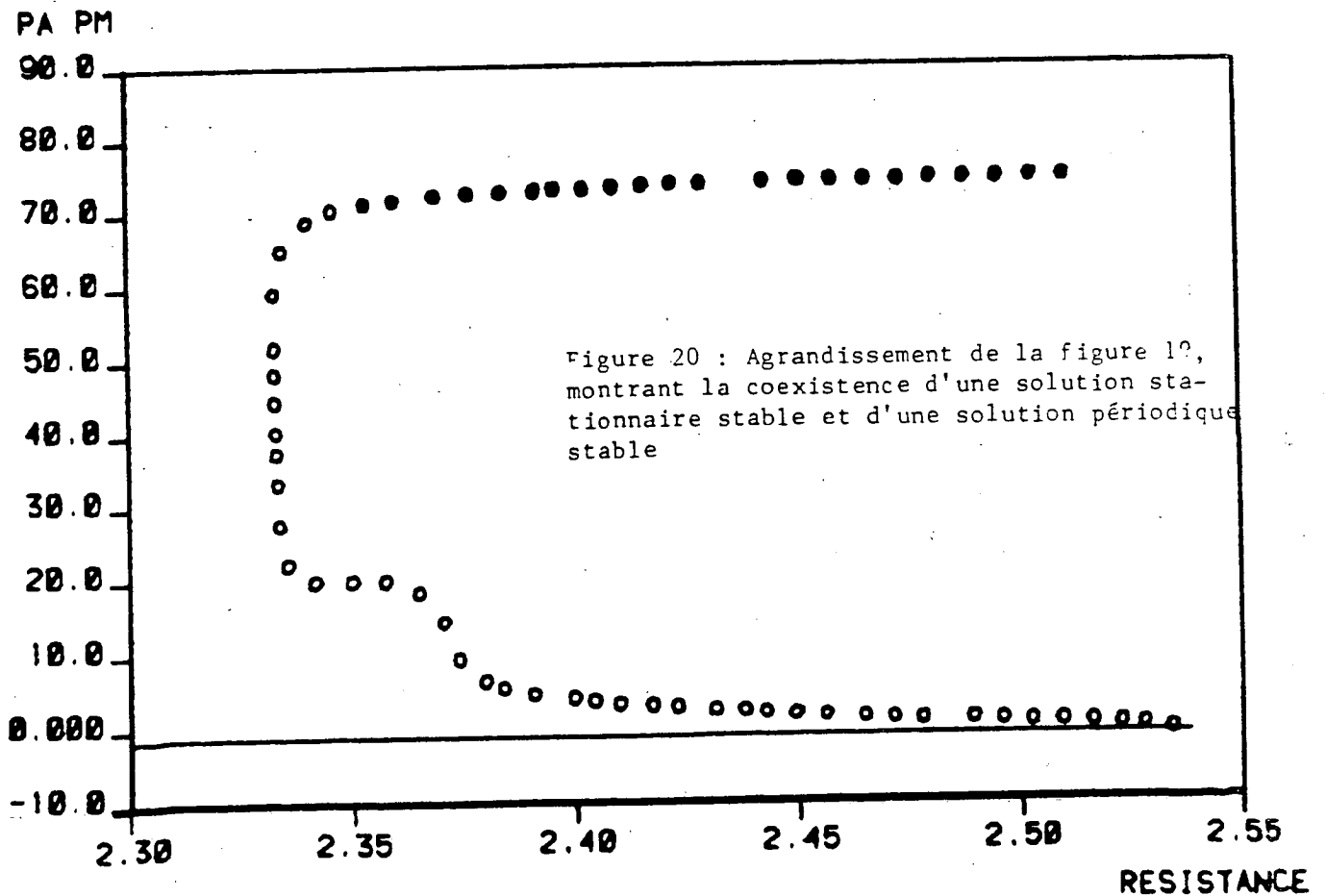
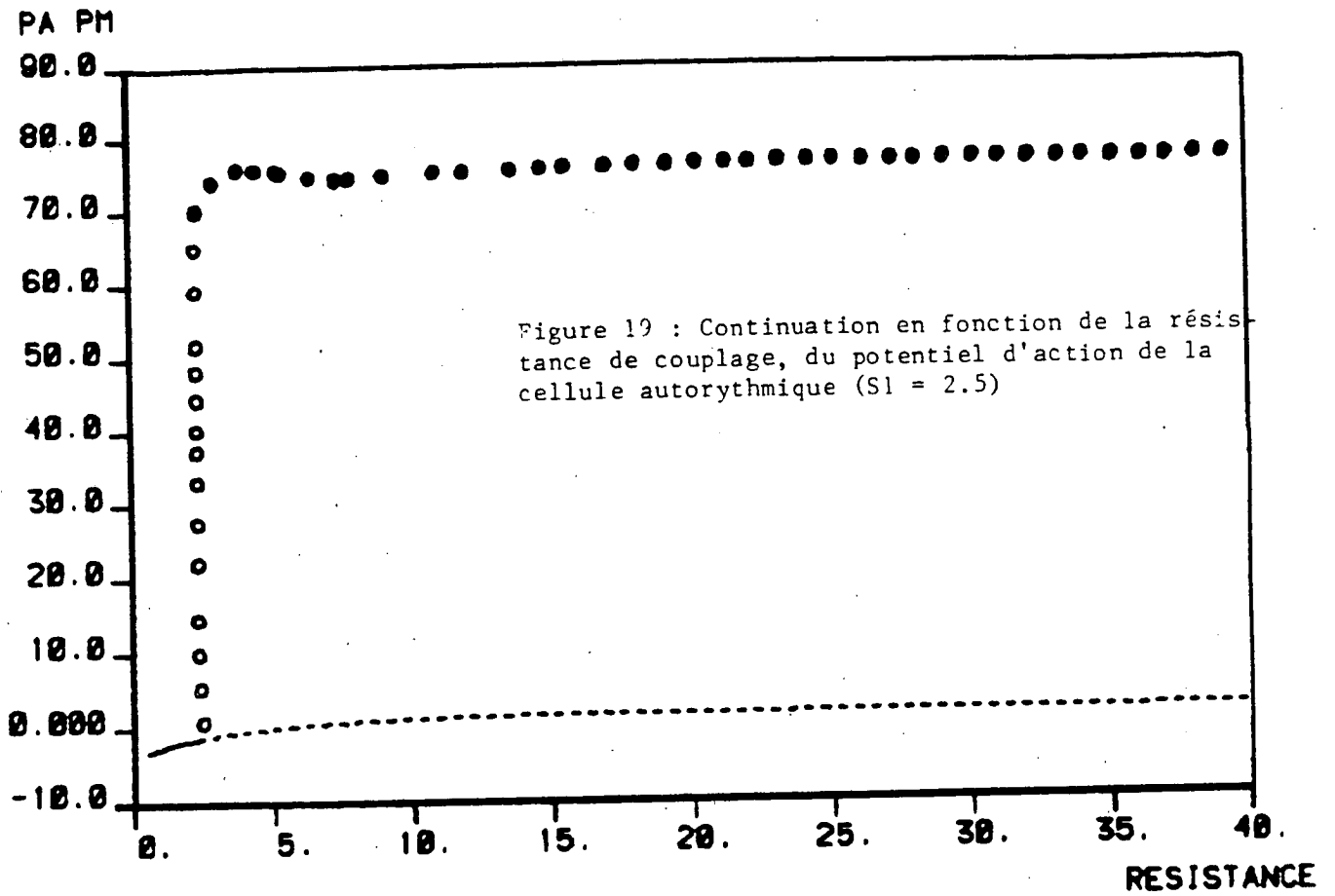
| Résistance | 0 | 2.33 | 2.54 | 9.74 | 10.85 |
|-------------------|--------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|
| | I | II | III | IV | V |
| Solutions stables | stationnaire | stationnaire et périodique | périodique | deux solutions périodiques | périodique |

d) Continuation de la période du système, en fonction de la résistance de couplage

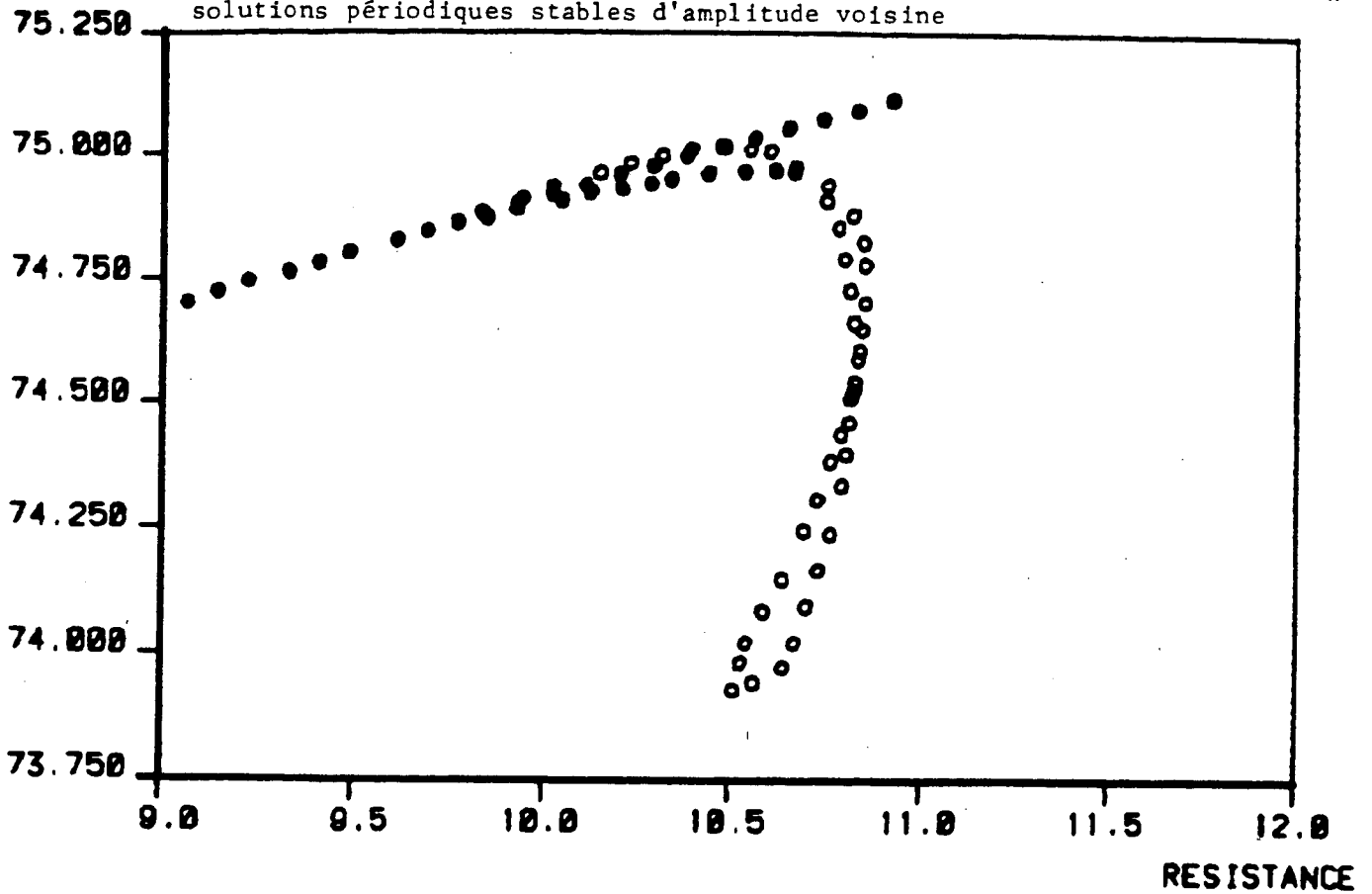
La figure 22 montre l'existence de deux niveaux de périodes, correspondant pour le plus haut à l'entrainement de la cellule non autorythmique par la cellule autorythmique, et pour le plus bas, à un découplage des deux cellules, ou la période du système redevient la période de la cellule autorythmique isolée.



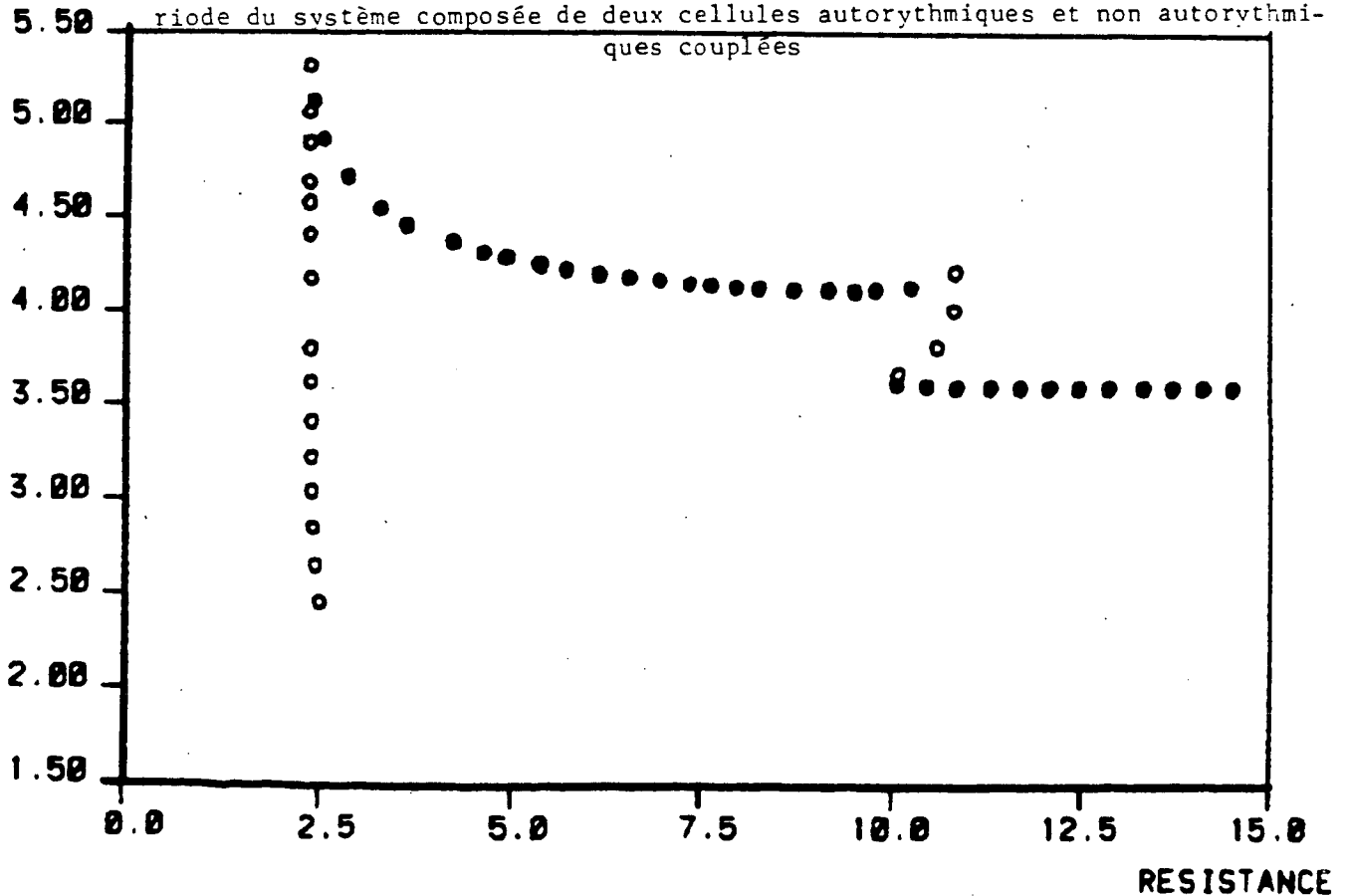




PA PM Figure 21 : Agrandissement de la figure 19, montrant la coexistence de deux solutions périodiques stables d'amplitude voisine



PERIOD Figure 22 : Continuation en fonction de la résistance de couplage de la période du système composée de deux cellules autorythmiques et non autorythmiques couplées



e. Représentation dans le plan de phase ($S_1 = 2.5$)

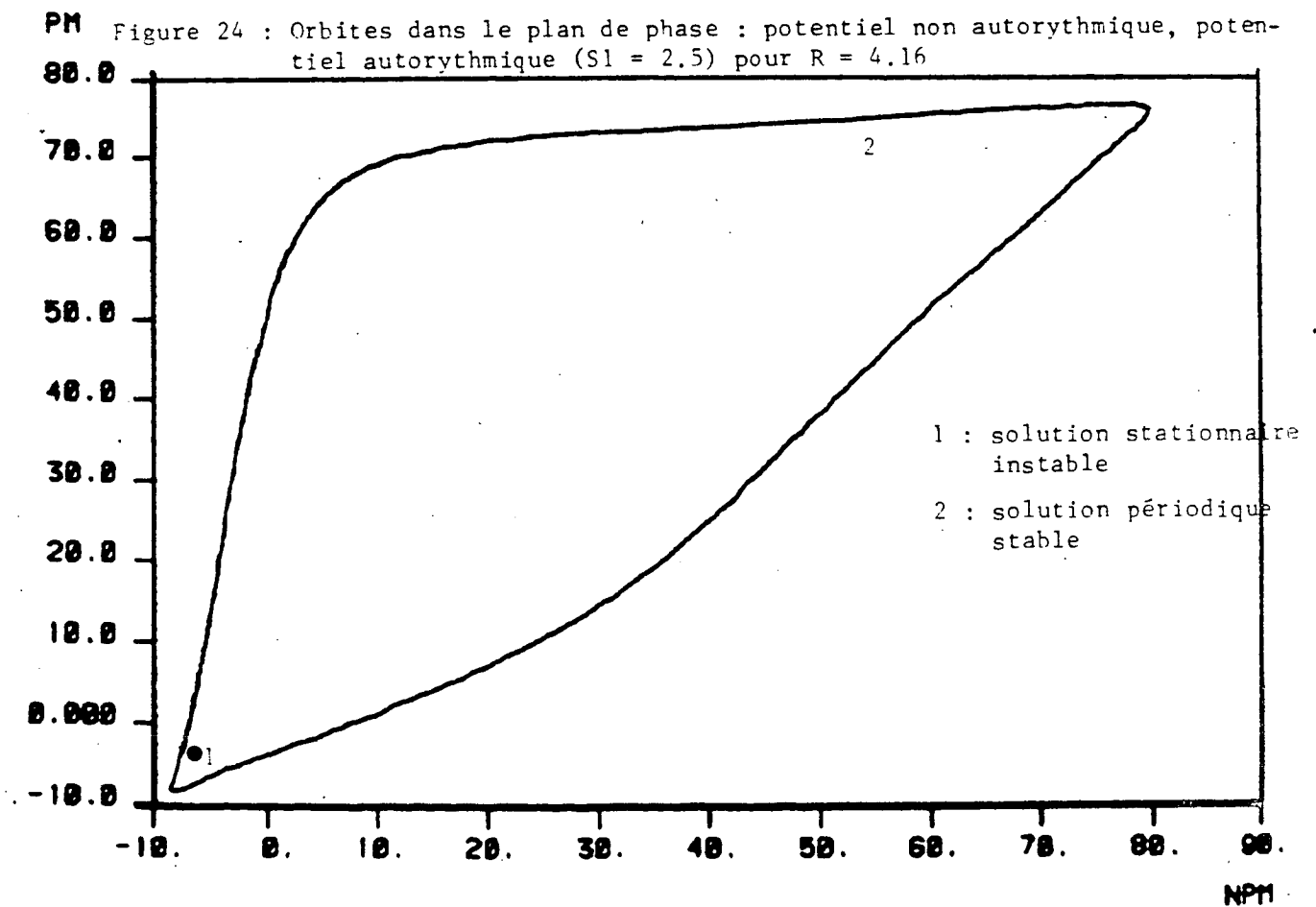
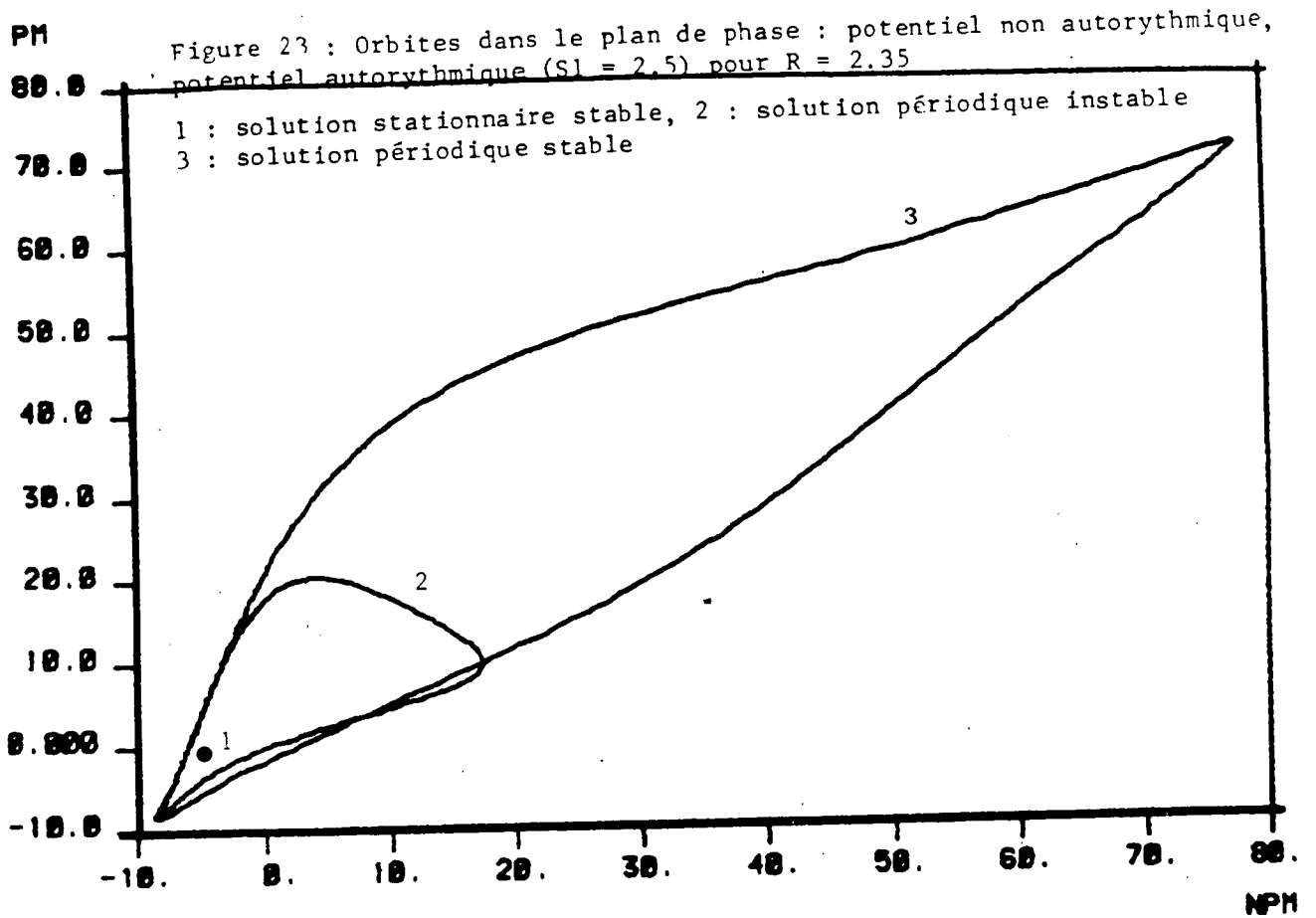
On s'est attaché ci-après à représenter dans le plan de phase : potentiel non autorythmique, potentiel autorythmique ; les différentes orbites existant pour une même valeur de la résistance, dans les zones II, III, IV, V décrites plus haut.

La figure 23 correspondant à $R = 2.35$ et à la zone II, représente la solution stationnaire stable et les orbites périodiques instables et stables associées.

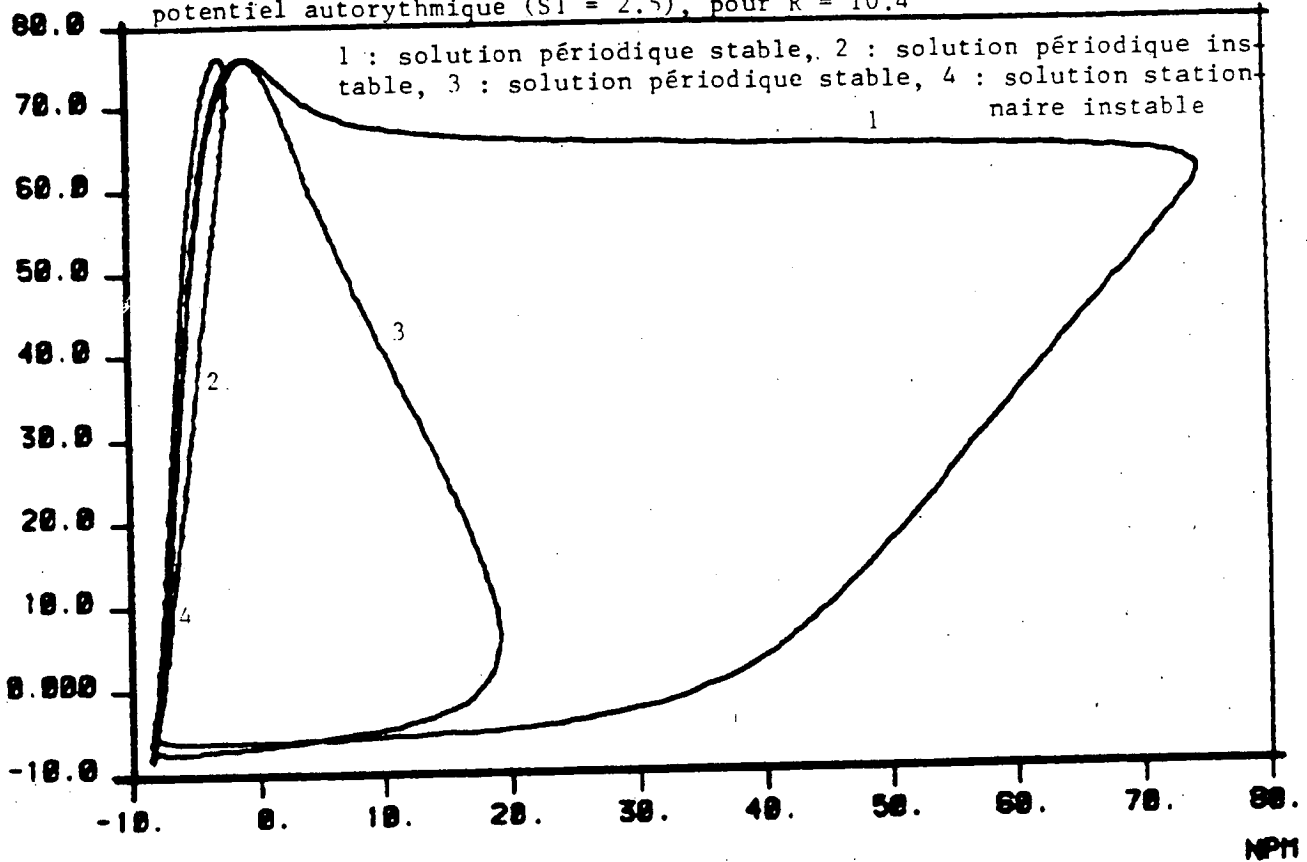
La figure 24 correspondant à $R = 4.16$ et à la zone III, représente la solution stationnaire instable et l'orbite périodique stable correspondantes.

La figure 25 correspondant à $R = 10.4$ et à la zone IV, représente la solution instable, la solution périodique stable de grande amplitude pour à la fois les cellules PM et NPM, la solution périodique instable, et la solution périodique stable de grande amplitude pour la cellule PM et de petite amplitude pour la cellule NPM.

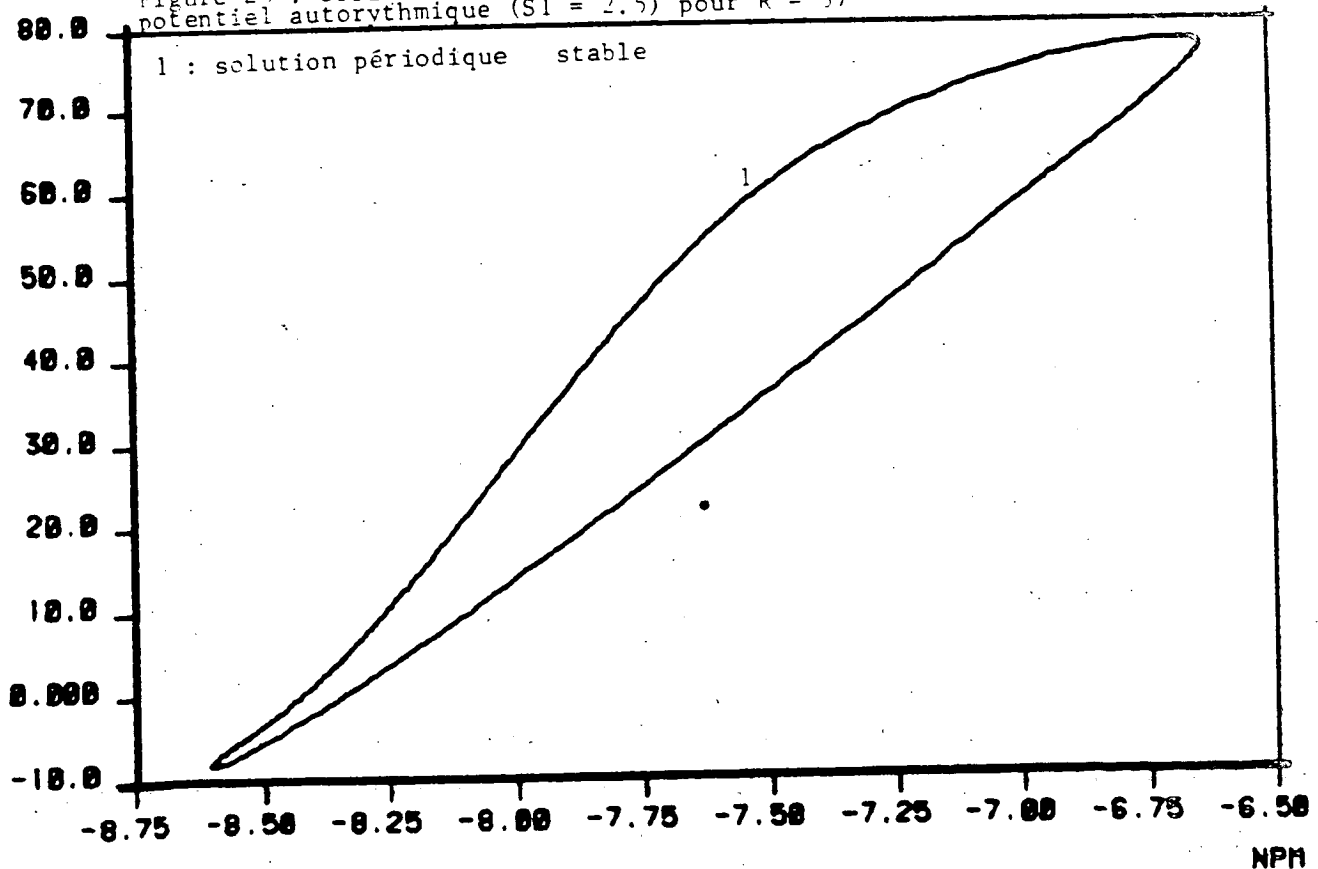
La figure 26 correspondant à $R = 37$, et à la zone V, représente la solution périodique stable correspondant au quasi découplage des deux cellules : grande amplitude pour la cellule PM, petite amplitude pour la cellule NPM.



PM Figure 25 : Orbites dans le plan de phase : potentiel non autorythmique, potentiel autorythmique ($S1 = 2.5$), pour $R = 10.4$



PM Figure 26 : orbites dans le plan de phase : potentiel non autorythmique, potentiel autorythmique ($S1 = 2.5$) pour $R = 37$



f. Continuation du point de bifurcation de Hopf

La figure 27 représente la continuation des coordonnées du point de bifurcation de Hopf, dans le plan : taille de la cellule autorythmique-résistance de couplage.

On voit que plus la taille de la cellule autorythmique est grande, plus le point de bifurcation de Hopf est rencontré pour une petite résistance de couplage. A partir d'une certaine taille de la cellule autorythmique le point de bifurcation de Hopf est rejeté dans le domaine des résistances négatives, pratiquement il n'existe plus dans ce cas de solutions stationnaires stable (cf. II.1).

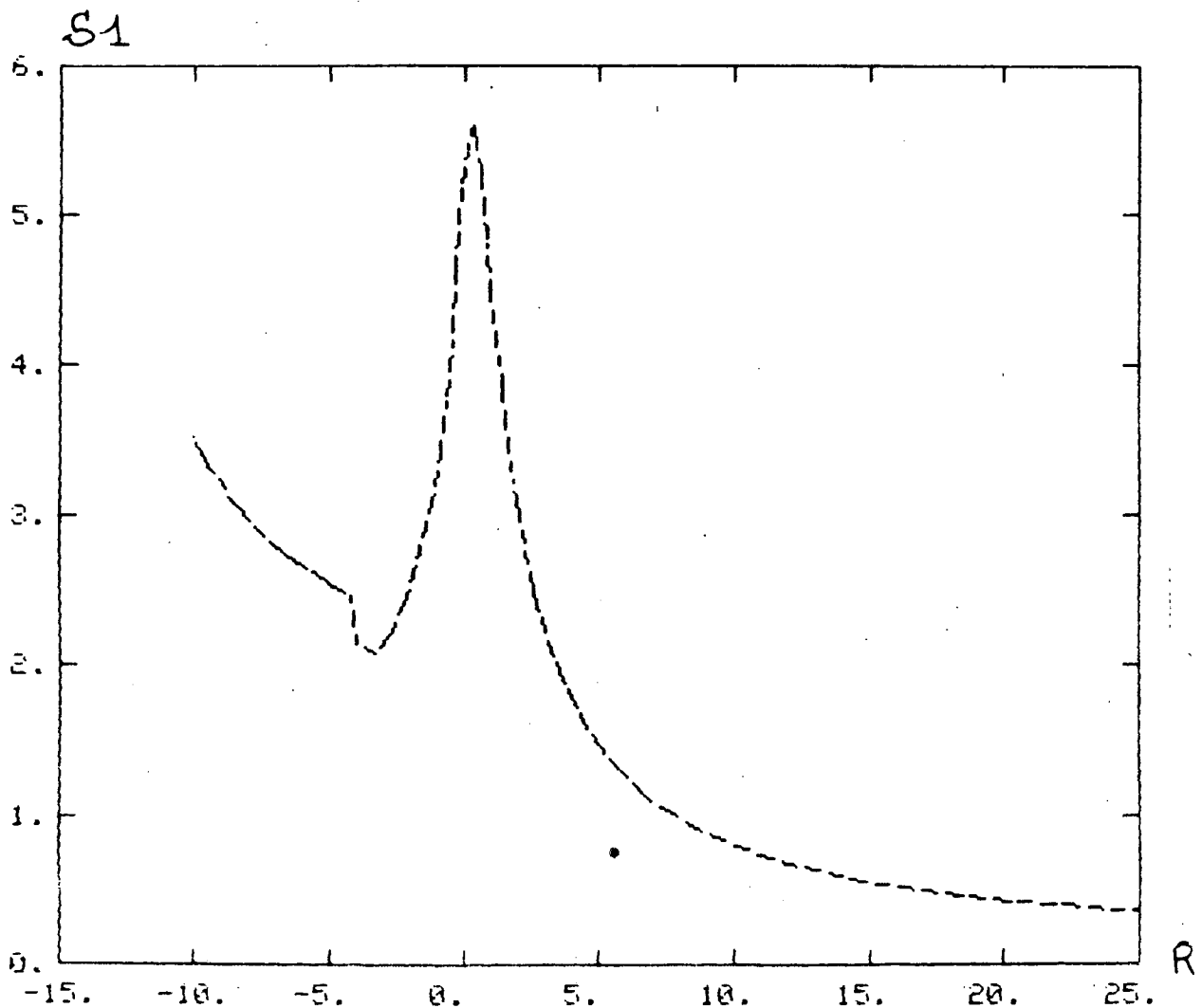


Figure 27 : Continuation dans le plan : taille de la cellule autorythmique (S1)-résistance de couplage (R) des coordonnées du point de bifurcation de Hopf

g. Preuve par simulation numérique directe de la coexistence de solutions multiples stables

On s'est attaché à montrer directement par simulation, comment en changeant les conditions initiales de bassin d'attraction, coexistent pour la même valeur du paramètre plusieurs solutions stables.

i) Simulation dans la zone II ($R = 2.45$)

Les figures 28 (cellule PM) et 29 (cellule NPM) montre l'existence d'une solution stationnaire stable par la valeur $R = 2.45$ de la résistance de couplage.

Les figures 30 (cellule PM) et 31 (cellule NPM) ont été obtenu pour la même valeur de la résistance $R = 2.45$ en ajoutant + 30 mv au potentiel initial de la cellule NPM. On part ainsi d'un nouveau bassin d'attraction qui conduit à une solution périodique.

ii) Simulation dans la zone IV ($R = 10.7$)

Les figures 32 (cellule PM) et 33 (cellule NPM) montrent l'existence d'une solution périodique de grande amplitude pour les deux types de cellules, pour la valeur $R = 10.7$ de la résistance de couplage.

Les figures 34 (cellule PM) et 35 (cellule NPM) montrent l'existence pour la même valeur du paramètre d'un autre type de solutions périodiques, en particulier de petite amplitude pour la cellule NPM et de période raccourcie, en changeant de conditions initiales (on a désactivé de 50 % la condition initiale de la cellule NPM).

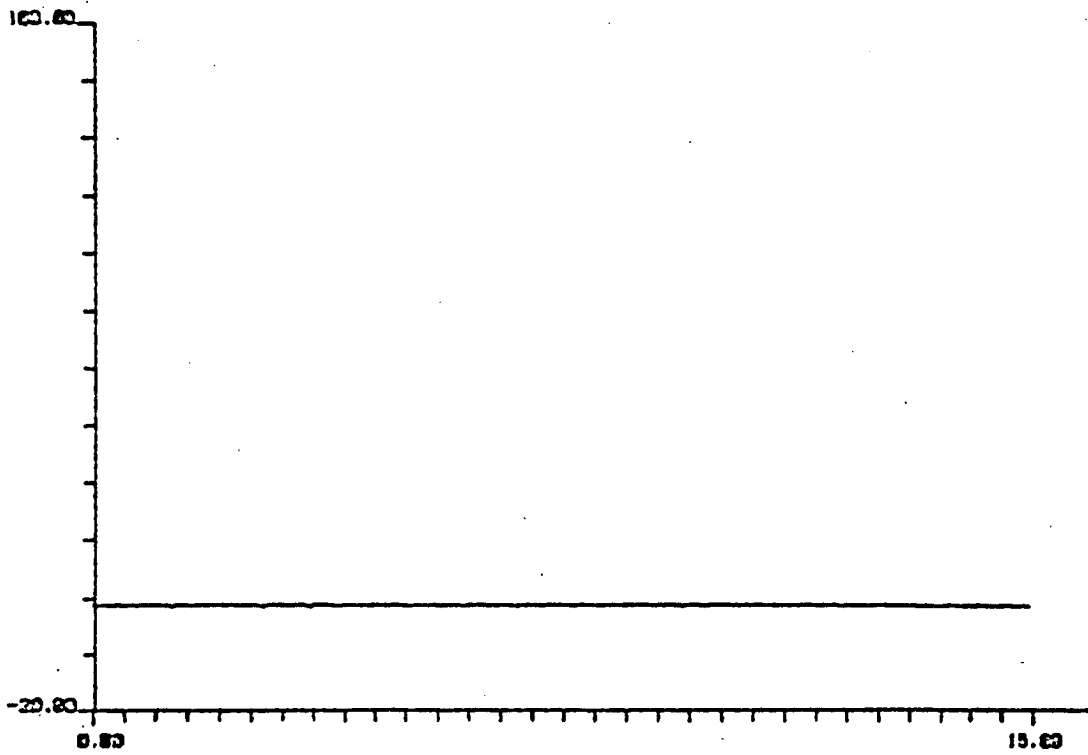


Figure 28 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps $S_1 = 2.5$
 $R = 2.45$ -Existence d'une solution stationnaire-

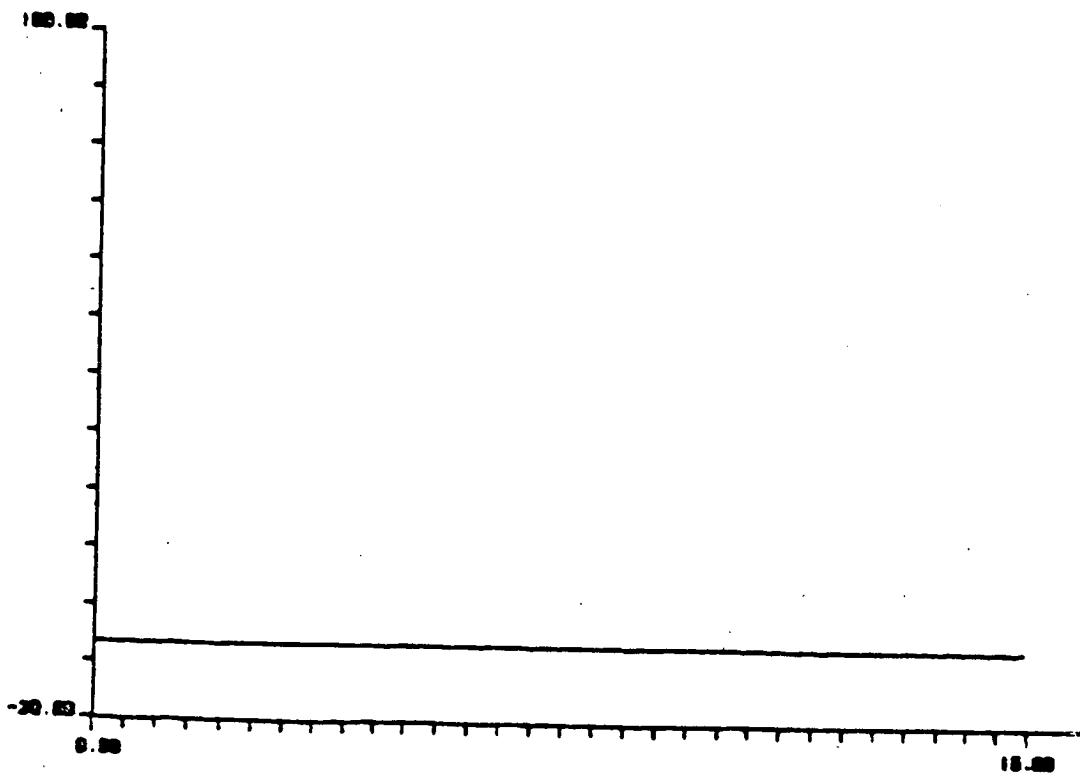


Figure 29 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps $S_1 = 2.5$
 $R = 2.45$ -Existence d'une solution stationnaire-

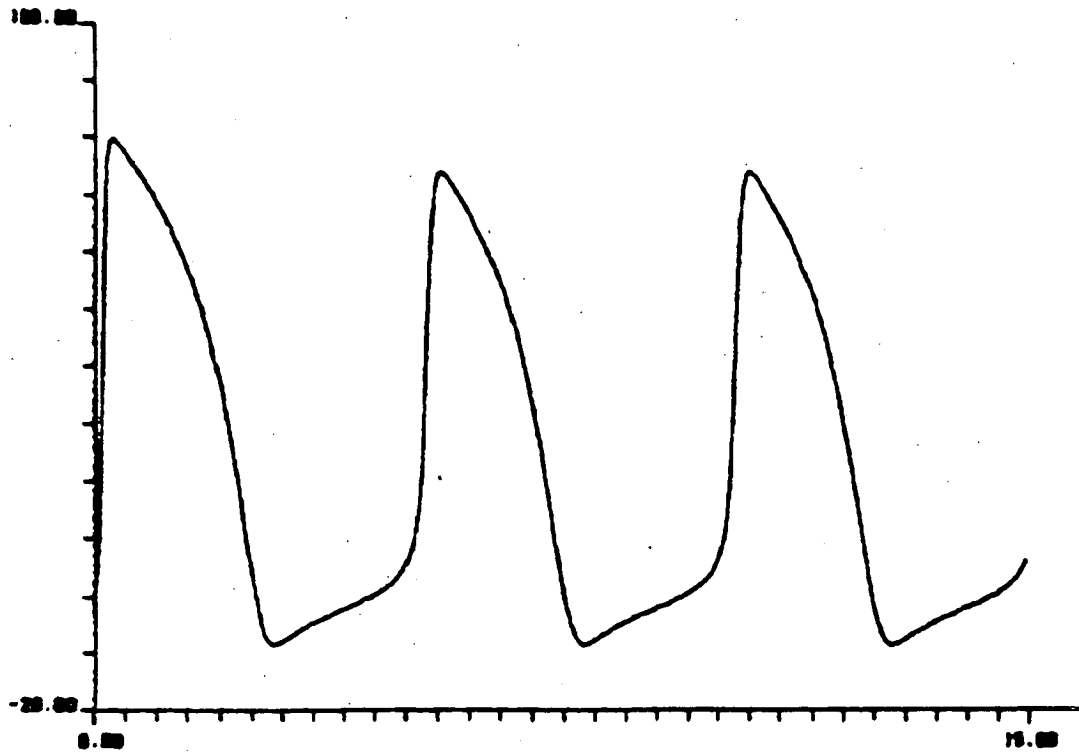


Figure 30 : Potentiel d'action, en fonction du temps $S1 = 2.5$
 $R = 2.45$ -Existence d'une solution périodique- PM



Figure 31 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps $S1 = 2.5$
 $R = 2.45$ -Existence d'une solution périodique-



Figure 32 : Potentiel d'action PM en fonction du temps

$S1 = 2.5$ $R = 10.7$

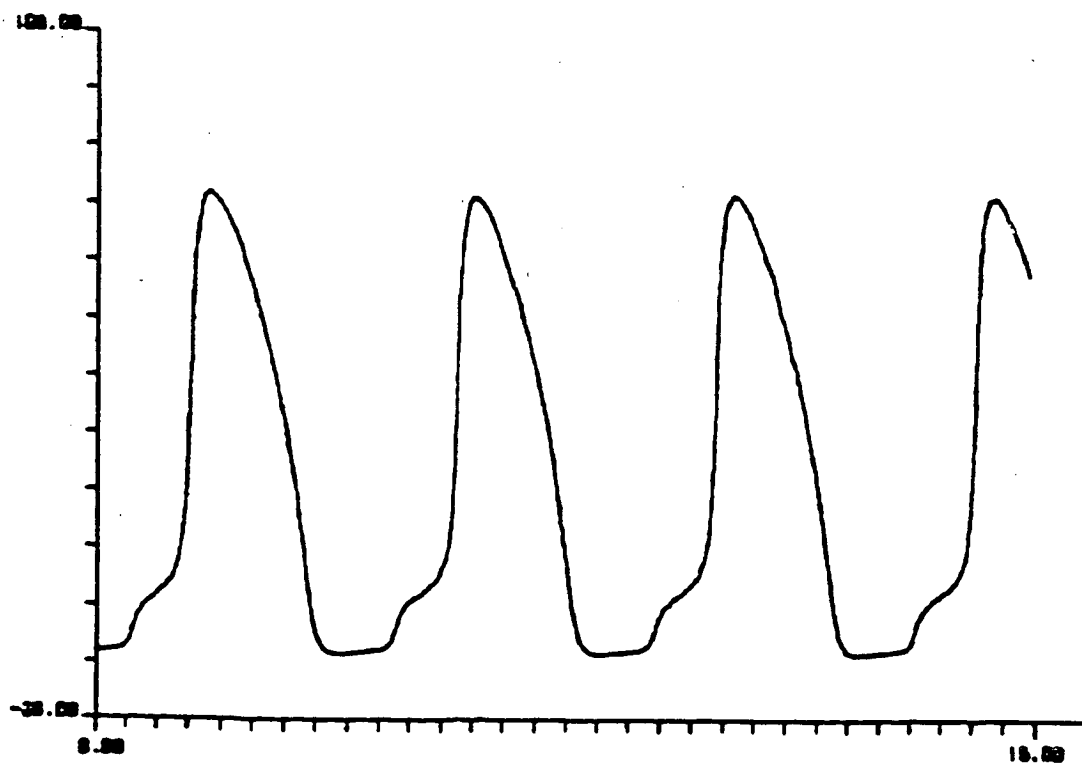


Figure 33 : Potentiel NPM, en fonction du temps $S1 = 2.5$

$R = 10.7$ -Existence d'une solution péériodique de grande amplitude

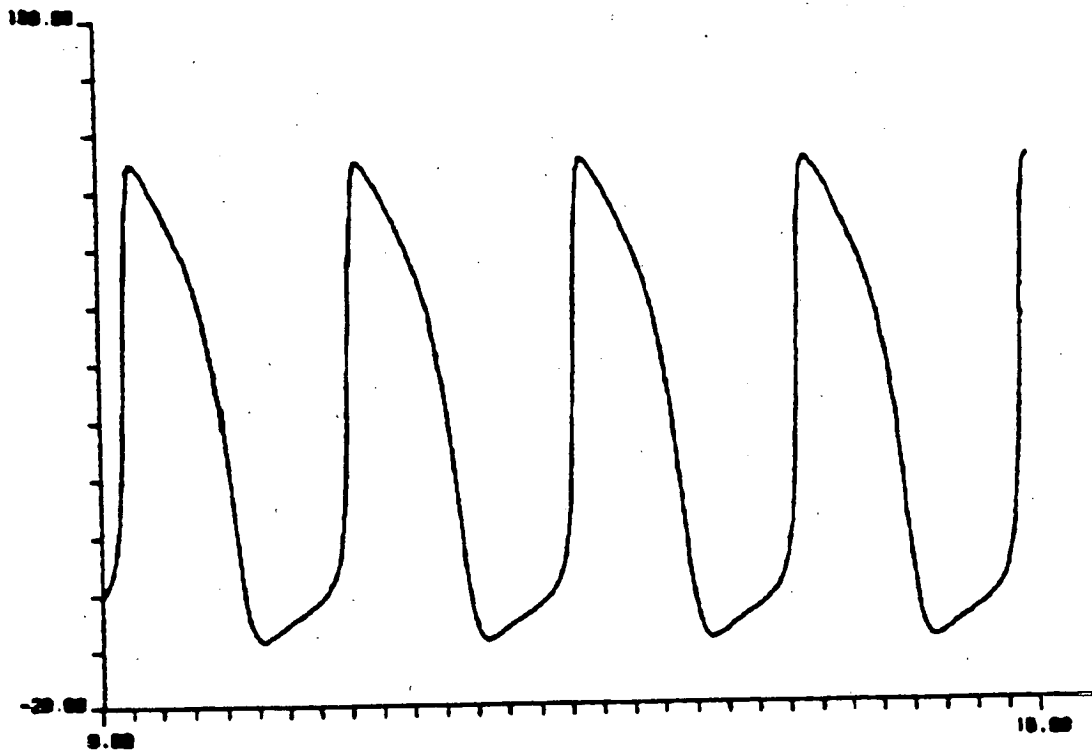


Figure 34 : Potentiel d'action PM en fonction du temps

$S1 = 2.5$ $R = 10.7$

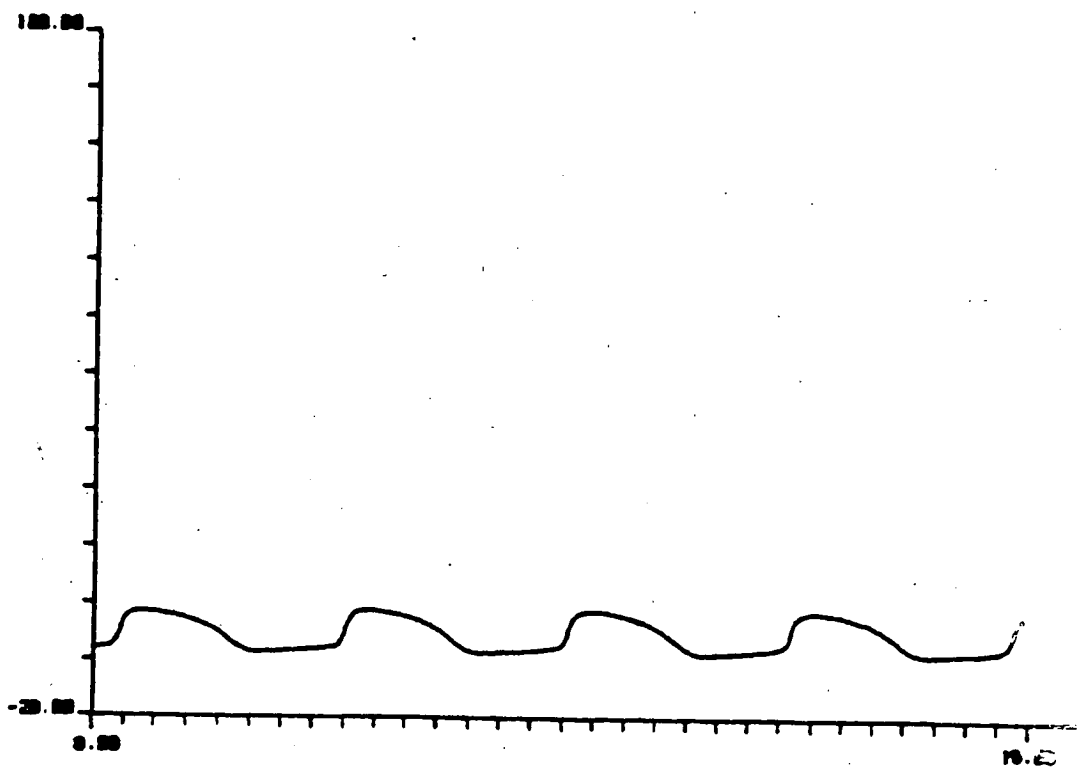


Figure 35 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps $S1 = 2.5$
 $R = 10.7$ -Existence d'une solution périodique de petite amplitude

h. Simulation directe du saut d'une solution périodique stable vers une solution stationnaire stable ou inversement, immédiatement à gauche et à droite de la zone II : $R \in [2.33, 2.54]$.

Les figures 36 (cellule PM) et 37 (cellule NPM) représentent une simulation directe pour la valeur $R = 2.2$ immédiatement à gauche de la zone II, à partir d'un point sur l'orbite périodique correspondant à $R = 2.33$. On constate qu'après des oscillations de faibles amplitudes les potentiels sautent vers la solution stationnaire stable.

Les figures 38 (cellule PM) et 39 (cellule NPM) représentent une simulation toujours pour $R = 2.2$, à partir d'un autre point de l'orbite périodique correspondant à $R = 2.33$. On constate de même un saut vers la même solution stationnaire après cette fois une vaste excursion (les échelles en ordonnées ne sont pas les mêmes) tout ce passe comme si on avait pour $R = 2.33$ une bifurcation noeud-col avec un retournement de la solution périodique et un changement de stabilité au-dessus d'une solution stationnaire stable.

Les figures 36 et 37 correspondent à des conditions initiales près du noeud et les figures 38, 39 à des conditions initiales au-delà du col (J.M. Lasry [17]).

Inversement pour $R = 2.6$ immédiatement à droite de la zone II, en simulant à partir de conditions initiales très voisines de la solution stationnaire instable associée, les figures 40 (cellule PM) et 41 (cellule NPM) montrent le saut vers une solution périodique de grande amplitude.

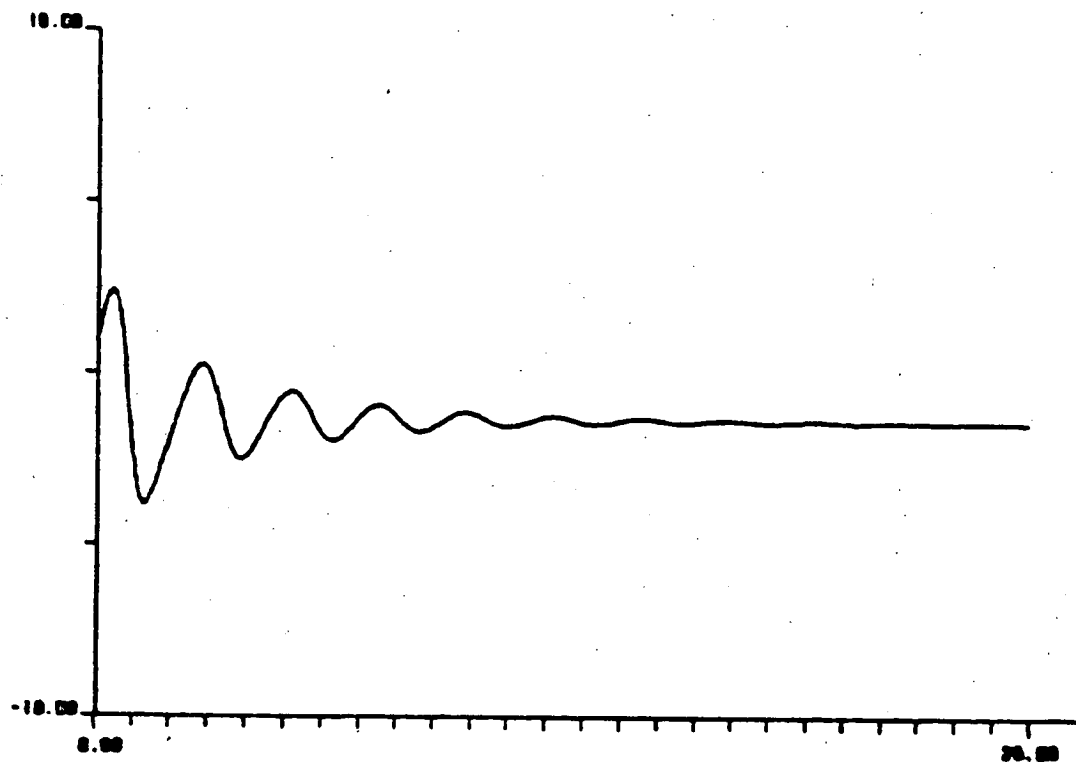


Figure 36 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps $S1 = 2.5$, saut vers une solution stationnaire, pour $R = 2.2$ immédiatement à gauche de la zone II

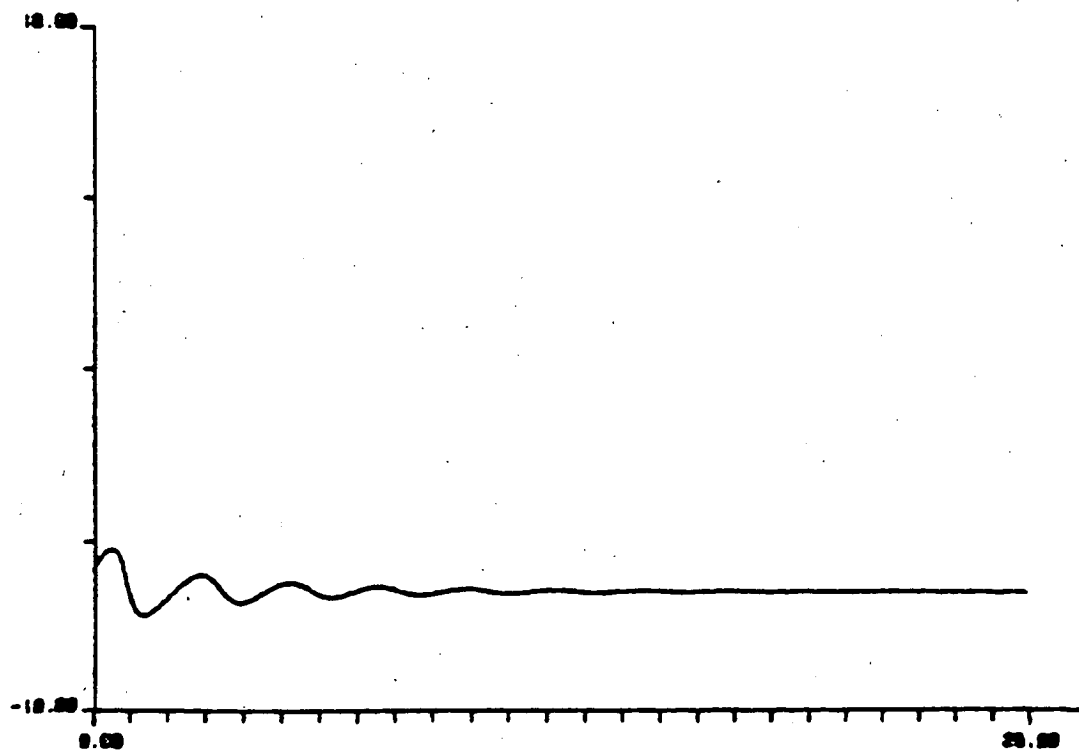


Figure 37 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps $S1 = 2.5$, saut vers une solution stationnaire, pour $R = 2.2$ immédiatement à gauche de la zone II

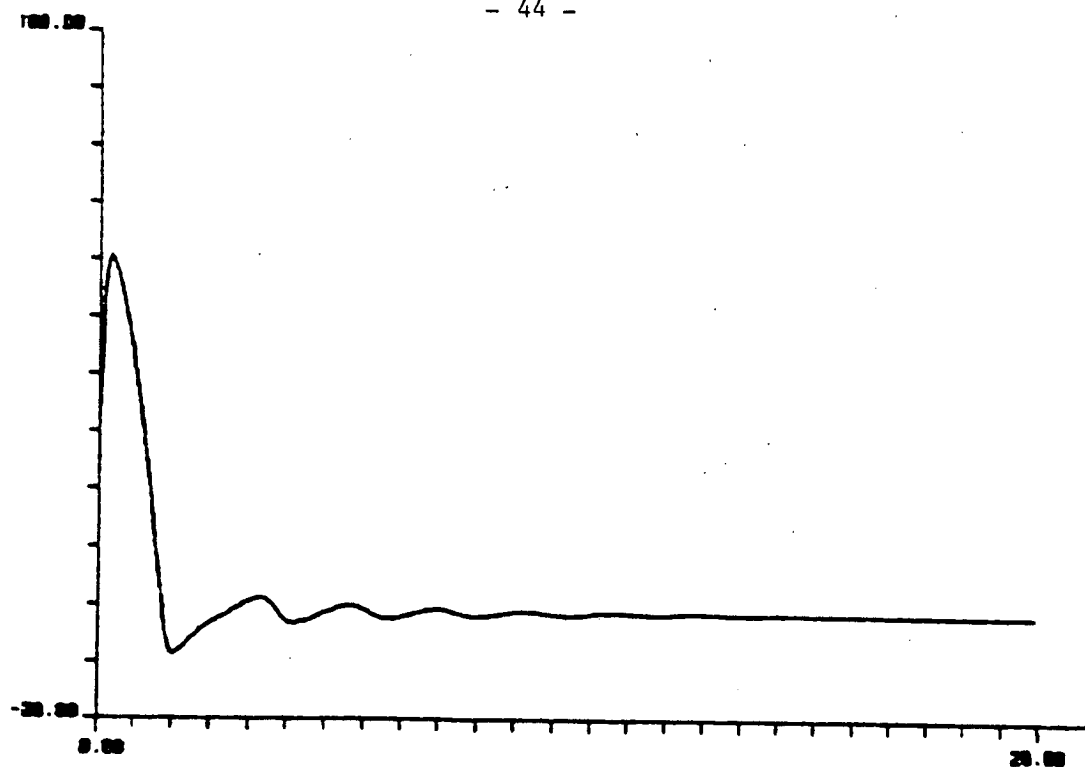


Figure 38 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps $S1 = 2.5$. $R = 2.2$

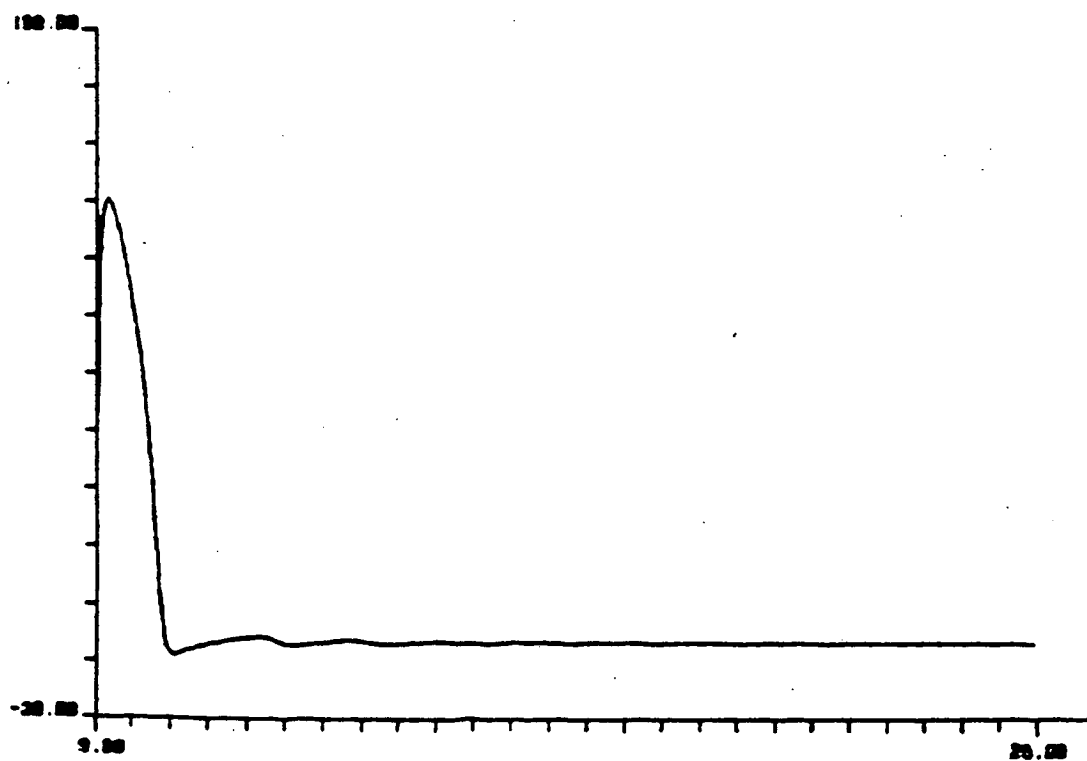


Figure 39 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps $S1 = 2.5$, $R = 2.2$

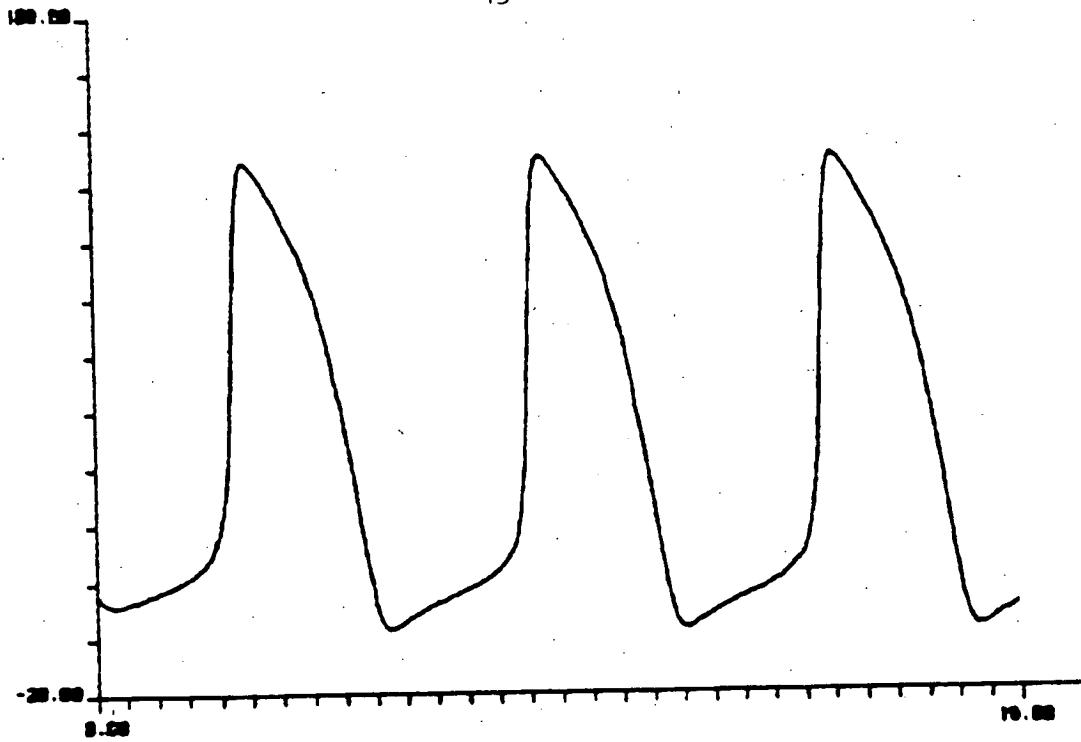


Figure 40 : Potentiel d'action PM, en fonction du temps $S1 = 2.5$, saut vers une solution périodique pour $R = 2.6$ immédiatement à droite de la zone II

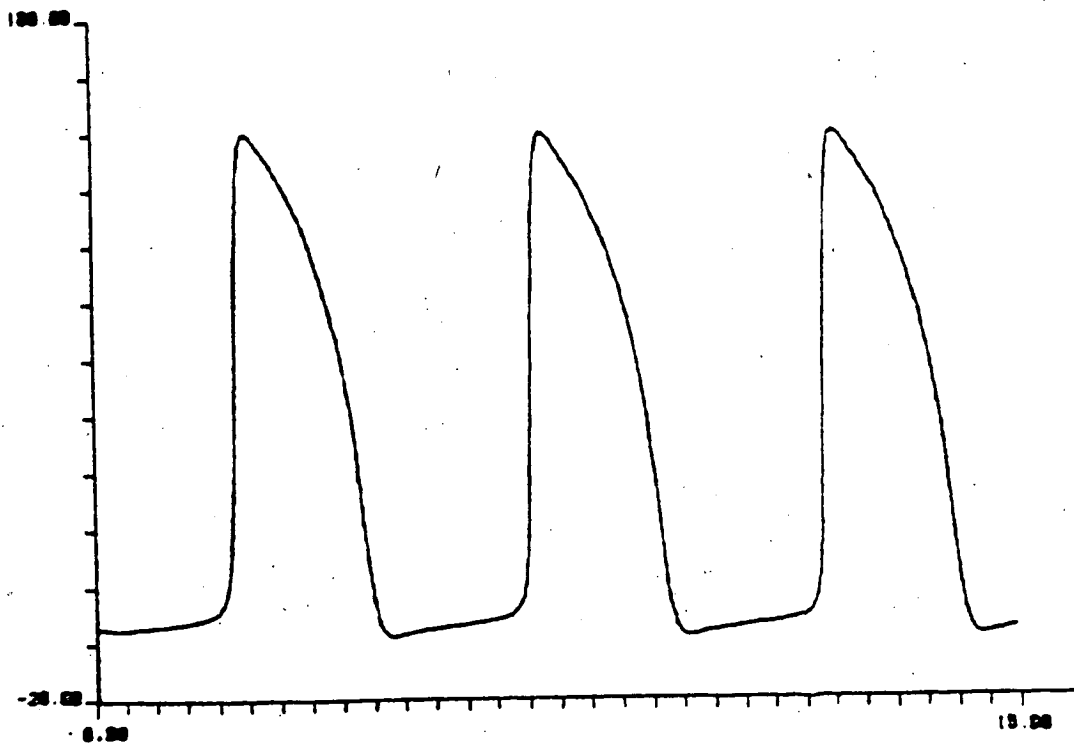


Figure 41 : Potentiel d'action NPM, en fonction du temps $S1 = 2.5$, saut vers une solution périodique pour $R = 2.6$ immédiatement à droite de la zone II

BIBLIOGRAPHIE

- [1₁] E. CORABOEUF. Ionic basis of electrical activity in cardiac tissues. American Journal of Physiology 234(2) H101-H116 (1978).
- [1₂] D. NOBLE. Review facture : the surprising heart, a review of recent program in cardiac electrophysiology. J. Physiology 353, pp. 1-50 (1984).
- [2] R.E. MC ALLISTER, D. NOBLE, R.W. TSIEN. Recognition of the electrical activity of cardiac Purkinje fibres. J. Physiol. (1975), 215, p. 1-59.
- [3] A.L. HODGKIN, A.F.. HUXLEY. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiology, 117, 500-544 (1972).
- [4] J. HENRY. Simulation numérique de la propagation d'un potentiel d'action cardiaque, blocs, réentrée. Dans Computing methods in Applied Sciences and Engineering V, R. Glowinski, J.L. Lions editors, North Holland (1982).
- [5] F.J.L. VAN CAPELLE, D. DURRER. Computer simulation of arrhythmias in a network of coupled excitable elements. Circulation research Vol. 47, n°3 (1980).
- [6] E.J. DOEDEL. Auto a program for the automatic bifurcation analysis of autonomous systems. Cong. Num. 30, p. 265-284, Proc. 10th, Manitoba Conf. on Num. Math. and Comput. Winnipeg Canada (1981).
- [7] E.J. DOEDEL. The computer aided bifurcation analysis of predator-prey models J. Math. Biology 20, p. 1-14 (1984).
- [8] E.J. DOEDEL, J.P. KERNEVEZ, D. THOMAS. Bifurcation behaviour of one and two compartment enzymes models, à paraître.
- [9] E.J. DOEDEL, J.P. KERNEVEZ. Mathematical analysis of immobilized enzyme system, manuscript.
- [10] H.B. KELLER. Numerical solution of bifurcations and nonlinear eigenvalue problems, in Applications of bifurcation theory (P. Robinowitz ed.) Academic Press, New York (1977) 359-384.
- [11] H.B. KELLER. Practical procedures in path following near limit points, Dans computing methods in applied Sciences and Engineering V, R. Glowinski, J.L. Lions editors, North Holland.
- [12] J.P. KERNEVEZ. Enzyme mathematics, studies in mathematics and its applications 10 (1980).
- [13] J.E. MARSDEN, M.MC CRAKEN. The Hopf bifurcation and its application, Applied Mathematical Sciences 19, Springer Verlag (1976).

- [14] E.J. DOEDEL, A.D. JEPSON, H.B. KELLER. Numerical methods for Hopf bifurcation and continuation of periodic systems. Computing methods in applied sciences and engineering VI. eds. R. Glowinski, J.L. Lions, North Holland (1984).
- [15] CODDINGTON, LEVINSON. Theory of ordinary differential equations, Mcv Graw Hill, New York (1955).
- [16] H. REINHARD. Equations différentielles, fondements et applications. Gauthier-Villars (1982).
- [17] J.M. LASRY. On solitary waves in biology, à paraître.

Imprimé en France

par

l'Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique

